

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1934-1935 N° 51

Les dangers des injections de sérum chez les Tuberculeux Pulmonaires (sérum spécifique excepté)

Travail de l'Institut Bactériologique et de la Clinique
de la Tuberculose

Professeur Paul COURMONT

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 14 Décembre 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

LE-VAN-NGON

NÉ LE 16 JANVIER 1907 A TANHAO (COCHINCHINE)



LYON

Imprimerie M. MARTIN

5, Rue Passet, 5

Téléphone Parmentier 89-98

1934

LES DANGERS DES INJECTIONS DE SÉRUM
CHEZ LES
TUBERCULEUX PULMONAIRES
(sérum spécifique excepté)

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année Scolaire 1934-1935 N° 51

Les dangers des injections de sérum chez les Tuberculeux Pulmonaires (sérum spécifique excepté)

Travail de l'Institut Bactériologique et de la Clinique
de la Tuberculose

Professeur Paul COURMONT

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON
et soutenue publiquement le 14 Décembre 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

LE-VAN-NGON

NÉ LE 16 JANVIER 1907 A TANHAO (COCHINCHINE)



LYON
Imprimerie M. MARTIN
5, Rue Passet, 5
Téléphone Parmentier 33-33

1934

LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE ET DE PATHOLOGIE DE L'UNIVERSITÉ DE LEIDEN

Les dangers des injections de sérum

par

Tuberculeux Pulmonaires

(Auteur: J. van Nieuwenhuysen)

Thèse de l'Institut de Microbiologie et de Pathologie de l'Université de Leiden

Professeur: J. van Nieuwenhuysen

THÈSE

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

LE-VAN-NGON

THESE DE MICROBIOLOGIE ET DE PATHOLOGIE DE L'UNIVERSITE DE LEIDEN



Imprimé par J. van Nieuwenhuysen
à Leiden

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	MM. L. HUGOUNENQ
Doyen	J. LEPINE
Assesseur	MOREL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ,
BARRAL, ROLLET, PIC, CONDAMIN

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PAVIOT
Cliniques chirurgicales	SAVY
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	BONNET.
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	GAYET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique et médicale	COURMONT
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	MANCEAU
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutique générales	HERMANN.
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Pharmacie et Pharmacologie	Etienne MARTIN
Hydrologie thérapeutique et climatologie	ROCHAIX
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	MM. THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Chirurgie expérimentale	MM. TAVERNIER
Stomatologie	PONT

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
DUMAS	WERTHEIMER	EPARVIER	CREYSEL
DUFOURT	GATE	GUILLEMINET	DE ROUEMONT
DEVIC	DECHAUME	MORENAS	V. RAVAUT
GABRIELLE	BERNHEIM	REBATTU	PIGEAUD
MARTIN (Joseph)	POLLOSSON	REVOL	PONTHUS
ROCHET (Ph.).	CHAMBON	ENSELME	MORIN, chargé des
	CIBERT	SEDALLIAN	fonctions d'agrége

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. COURMONT, *président* ; MAZEL, *assesseur* ;
GATÉ et SÉDALLIAN

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE ET DE MA MÈRE
REGRETTÉS

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE BIEN-AIMÉ
LE-VAN-THANG

A MON FRÈRE LE-VAN-PHUC

Dans les heures douloureuses que
j'ai traversées, j'ai trouvé en son
amour fraternel un réconfort et un ap-
pui précieux.

Ses bonnes paroles consolatrices
m'ont aidé dans mon exil à compren-
dre l'angoissant problème de la Mort.
Avec émotion, je lui redis en cette
place ma bien affectueuse reconnais-
sance.

A MON FRÈRE LE-VAN-TRU

A MES SOEURS

A TOUTE MA FAMILLE

A MADAME CHAVE

En respectueux souvenir.

A MES AMIS

A MONSIEUR J. KRAUTHEIMER

*Ancien Gouverneur de la Cochinchine
Gouverneur Général Honoraire*

et

À MONSIEUR NGUYEN-VAN-CUA

Chevalier de la Légion d'Honneur

Jé n'oublierai jamais les nombreuses marqués de sympathie dont ils m'ont honoré. Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de mes sentiments reconnaissants.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL COURMONT

*Professeur de Clinique et de Prophylaxie
de la tuberculose
Directeur de l'Institut Bactériologique et des Dispensaires
Antituberculeux de Lyon
Officier de la Légion d'Honneur*

La reconnaissance n'est pas un vain mot quand elle est dictée à la fois par l'esprit et par le cœur. Chaque jour, je me félicite d'avoir pu connaître ce maître et profiter de son enseignement lumineux, dans son service hospitalier au Perron et à l'Institut Bactériologique où il a bien voulu m'accueillir. Sa paternelle sollicitude m'a permis de mener à bien ce travail dont l'idée lui appartient et pour l'édification duquel il m'a grandement aidé. En acceptant la présidence de cette thèse, il me donne une nouvelle marque de sa bienveillance. A l'aurore de ma carrière médicale, il m'est particulièrement précieux de pouvoir le remercier bien vivement.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI GARDERE

Médecin des Hôpitaux

Arrivé au soir d'une vie studieuse et qui n'a pas été sans charme, j'ai eu la bonne fortune de rencontrer ce maître. Tant à l'hôpital du Perron qu'au Dispensaire antituberculeux et à l'Institut Bactériologique, j'ai pu avoir l'occasion d'apprécier l'excellence de ses préceptes et la clarté de son enseignement. Ses paroles dispensatrices de sciences m'ont ouvert des horizons nouveaux et ont laissé dans mon esprit une empreinte profonde. J'emporterai en Cochinchine, ma lointaine et aimée Patrie, le souvenir impérissable de ce maître à qui j'offre ce travail réalisé sous sa direction, en témoignage de mon indéfectible gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MAZEL

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GATÉ

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SEDALLIAN

Que je remercie de l'honneur qu'ils
me font en acceptant d'être les juges
de mon travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOVE-JOSSERAND

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LATARJET

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY

A MONSIEUR LE DOCTEUR BOUCHUT

Médecin de l'Antiquaille

En témoignage de ma grande admi-
ration.

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX, DE LA FACULTÉ
ET DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE

A MES MAÎTRES DE L'INSTITUT BACTÉRIOLOGIQUE

AU FRÈRE SIMON ET A MES ANCIENS MAÎTRES
AU COLLÈGE SAINT-CHARLES, Bordighera (Italie)

A MES ANCIENS MAÎTRES EN COCHINCHINE

A MES CHERS AMIS ET COMPAGNONS D'ÉTUDES
LES DOCTEURS TRUONG-GIA-THO
et KHALIL BAYRACDAR

Gage d'affectueuse et inaltérable
amitié.

A MON MEILLEUR CAMARADE

NG.-ICH-MINH

Introduction

Depuis que la sérothérapie est entrée dans le domaine de la pratique courante, nombre d'auteurs ont été frappés par la fréquence et la gravité particulière des accidents sériques chez les tuberculeux. Phénomènes nouveaux nés d'une méthode nouvelle. Les bienfaits d'un agent thérapeutique varient en fonction de la connaissance de ses méfaits mêmes, qu'il importe de bien connaître pour pouvoir les éviter et au besoin les combattre.

On sait, surtout depuis les travaux de Debré (63) et de Léon Nové-Josserand (139) que la tuberculose chronique, en dehors des poussées fébriles, n'est pas une contre-indication à la vaccination contre la diphtérie par l'anatoxine. Blechmann (30) recommande un examen clinique particulièrement complet avant l'administration du vaccin antityphoïdique : examen des urines, cuti-réaction et parfois même radiographie, car pour lui et pour beaucoup de pédiâtres (R. d'Heucqueville, Babonneix, Mouriquand, Schreiber) (182) la tuberculose pulmonaire est une des principales contre-indications de la vaccination contre la typhoïde.

Le problème d'une relation possible entre les vaccins antityphoïdique et antidiphthérique et la tuberculose pulmonaire semble avoir reçu de ce fait une solution définitive ; par contre, la question de l'influence du sérum de cheval sur la même maladie est loin d'être tout à fait élucidée.

On a encore présente à la mémoire l'émotion du monde médical occasionnée par un procès retentissant condamnant en 1931 un médecin à 75.000 francs de dommages et intérêts pour n'avoir pas pratiqué d'injection préventive antitétanique qu'il jugeait dangereuse pour son malade. Par une sorte de cruelle fatalité, celui-ci succomba par la suite de tétanos. Ce jugement a donné lieu à de sévères critiques. « Les Archives médico-chirurgicales de Province » (74) ont ouvert une enquête auprès des médecins pour leur demander s'ils faisaient des injections de sérum à titre préventif même aux tuberculeux. Des avis contradictoires ont été recueillis. Deux sons de cloche nettement opposés ! Lequel est le bon ?

Un important problème médico-légal a donc été soulevé et donne à notre étude un surcroît d'actualité. On peut dire que par cette intervention judiciaire, les tribunaux dictent la conduite à tenir aux médecins. Ceux-ci, pour se mettre à l'abri de ruineuses revendications « font de plus en plus d'injections préventives, et parfois, semble-t-il, dans des cas où l'on pourrait s'en dispenser » (D^r Sirot). C'est ce qu'avec humour M. Costes de Saint-Cyprien appelle la « sérothérapie préventive par crainte du gendarme ».

Un dilemme se pose :

Ou le sérum est inoffensif aux tuberculeux. Dès lors pourquoi hésiter à faire des injections préventives à tous les blessés suspects ?

Ou le sérum est réellement redoutable pour les porteurs de lésions pulmonaires même latentes. Dans ce cas, plus d'alternatives possibles ! Ne pas chercher à combattre un tétanos peut-être hypothétique sous peine d'aggraver ou de réveiller une maladie dont les conséquences sont imprévisibles.

Problème non encore complètement tranché dont la portée est grande et qui demande à être résolu.

Il fut un temps où pour arrêter les hémoptysies, il était d'un usage courant d'injecter aux malades 10 à 30 centimètres cubes de sérum de cheval normal ou antidiphtérique. Ce mode de traitement des hémoptysies se trouve encore nettement formulé dans maints mémentos ou manuels thérapeutiques. Mais pendant les années 1910 et 1911, plusieurs auteurs constatèrent des aggravations de la tuberculose pulmonaire chez les diphtériques soumis au sérum de Roux ou chez des blessés par l'emploi du sérum antitétanique. Vers la même époque, M. Paul Courmont a également observé des poussées évolutives tuberculeuses et un cas de granulie rapidement mortel qui parurent consécutifs au traitement des hémoptysies par le sérum de cheval.

Ce qui explique pourquoi depuis plusieurs années déjà, notre Maître enseigne qu'il est dangereux de faire aux tuberculeux pulmonaires des INJECTIONS DE SÉRUM ÉQUIN et il demande la plus grande prudence pour la sérothérapie thérapeutique ou préventive (par exemple

antidiphtérique ou antitétanique) chez ces malades auxquels toute administration de sérum de cheval normal par voie hypodermique doit être résolument proscrite.

Les découvertes de l'anaphylaxie montrent, à partir de 1902, que les albumines hétérologues peuvent être nocives chez l'homme non seulement lors d'une injection seconde mais aussi lors d'une injection première. Les phénomènes vaso-moteurs accompagnant les réactions anaphylactiques semblent indiquer le mécanisme des congestions focales aggravantes, causées chez un tuberculeux par une simple injection de sérum hétérologue, parfois aussi bien que par une injection intestestive ou trop élevée de tuberculine.

De ces constatations découlent non seulement une réserve pour l'emploi de ces substances, mais aussi une question dogmatique fort grave. Les différents sérums antituberculeux ne peuvent-ils pas aussi parfois être dangereux par le fait qu'à côté des substances thérapeutiques, ils renferment toujours l'albumine hétérologue qui est toxique pour le tuberculeux ? L'échec de la plupart des sérums antituberculeux ne tenait-il pas à cette cause ?

Mais cette dernière question est trop délicate pour que nous voulions l'aborder ici.

A côté de ces faits, nos observations personnelles et celles toutes récentes de MM. Lefèvre et Béchir (d'Hauteville) ; l'usage systématique et généralisé, à l'heure actuelle, de la sérothérapie préventive, en particulier pour le tétanos, nous ont incité à consacrer à ce sujet une étude approfondie. Aux observations inédites,

nous joindrons le fruit de nos lectures. Les faits positifs, dans lesquels le rapport de cause à effet nous semble indiscutable, retiendront seuls notre attention. Mais pour démonstratifs qu'ils soient, les faits, s'ils ne savent pas mentir, ont besoin parfois d'être contrôlés. Pour nous mettre à l'abri des déductions hâtives facilitées souvent par la loi des coïncidences et du hasard, après la clinique, nous nous sommes tourné vers le laboratoire. Les expériences entreprises à l'Institut Bactériologique et conduites par nos Maîtres, MM. le Professeur Paul Courmont et Henri Gardère, médecin des hôpitaux, jointes aux données de la clinique, nous permettront d'avoir sur cette question une idée claire et nette. A la lumière de toutes ces constatations, nous tenterons d'esquisser quelques aperçus sur la pathogénie, domaine des théories le plus souvent éphémères, mais qui a le fécond pouvoir de stimuler l'intelligence à de nouvelles recherches.

Nous passerons sous silence le problème des sérums antituberculeux pour ne pas nous placer sur un terrain différent de celui que nous voulons explorer. Nous nous contenterons d'en faire une courte mention dans notre historique. Nous n'insisterons pas non plus longuement sur les accidents sériques, car c'est un fait déjà bien connu que la sensibilité particulière des tuberculeux à ces accidents ! D'ailleurs, cette question nous paraît tout à fait secondaire à côté de celle lourde de conséquences que nous voulons spécialement approfondir, à savoir :

« Les injections sériques provoquent-elles des évolutions tuberculeuses ? Autrement dit, révèlent-elles

des tuberculoses latentes et torpides, aggravent-elles des tuberculoses déclarées ? »

En résumé, nous sommes en présence des graves problèmes thérapeutiques et expérimentaux suivants :

1° Les sérums hétérologues en injection sous-cutanée doivent-ils être absolument interdits chez les tuberculeux (sérum normal comme hémostatique dans une hémoptysie, ou sérum antidiphthérique ou antitétanique, etc..., lorsqu'ils sont, d'autre part, indiqués à titre curatif ou préventif) ?

2° Peut-on démontrer expérimentalement la nocivité des sérums hétérologues chez les animaux expérimentalement tuberculisés ?

C'est ce double problème thérapeutique et pathogénique que nous allons tenter de résoudre et en nous basant enfin sur des faits irréfutables, nous essaierons d'établir une règle de conduite à tenir dans l'administration du sérum équin chez les tuberculeux pulmonaires.

A la veille de quitter les bancs de la Faculté, à l'Orient prometteur d'une vie nouvelle qui va s'ouvrir pour nous, nous voudrions, dans un même hommage ému et reconnaissant, envelopper tous les artisans qui ont contribué à notre formation intellectuelle et morale. Les mots, par leur impuissance, sont incapables de traduire parfois avec toute sa force un état d'âme. Mais, heureusement, la valeur d'un sentiment dépend plus du degré de sa sincérité que des phrases qui l'expriment. Fort de ces vérités, nous croyons rester

fidèle à notre pensée en disant ici notre bien vive gratitude à M. le Professeur Paul Courmont et à M. le Docteur Henri Gardère. Leur bienveillante sollicitude de tous les instants nous a fortement encouragé dans l'élaboration de ce travail, reflet de leurs conseils et de leur enseignement.

Notre reconnaissance envers eux étant de l'ordre transcendantal, participera, malgré le temps et la distance, à la pérennité de l'esprit.

CHAPITRE I

Généralités - Historique

Issue de la sérothérapie, la maladie sérique est aussi vieille qu'elle.

Les premiers, Charles Richet et Héricourt, en 1891, signalent l'apparition locale de douleur et de prurit causés par l'injection à un tuberculeux de sérum de chien, première application à l'homme du principe de la sérothérapie découverte trois ans auparavant par Richet. Puis, en 1894, Roux, Martin, Chaillou (158) font, au Congrès de Budapest, une importante communication où ils individualisent les accidents éruptifs et généraux et en esquissent une description clinique sommaire. Six ans plus tard, Paul Courmont (55) publie les expériences qu'il a entreprises depuis 1895 et 1896 sur la toxicité du sérum des épanchements tuberculeux injectés à des doses minimales mais répétées chez le cobaye. Il a vu qu'au lieu d'être immunisé, l'animal se trouvait, au contraire, hypersensibilisé. La priorité de la découverte de l'anaphylaxie déterminée par certains liquides séreux, et établie par ces expériences, devrait ainsi revenir à l'Ecole Lyonnaise ; le terme anaphylaxie fut créé quelques années plus tard (en 1902) par Richet.

Enfin, en 1903, von Pirquet et Schick publient leur mémoire sur la maladie sérique (Sérum Krankheit) et distinguent les accidents tardifs des immédiats ou accélérés. Depuis cette époque, s'ouvre l'ère des discussions cliniques, étiologiques et pathogéniques. De nombreux auteurs se sont intéressés à cette question et d'innombrables monographies et mémoires ont été publiés, surtout dans ces dernières années.

On peut dire que peu de problèmes médicaux ont suscité tant de travaux, soulevé tant de discussions et ont fourni matière à d'aussi nombreuses recherches. Mais si les troubles occasionnés par le sérum peuvent survenir chez n'importe quel malade, ils frappent d'une façon élective les tuberculeux. On a même constaté que chez eux, l'injection sérique peut parfois provoquer une poussée congestive, très préjudiciable à leur état de santé.

Nous croyons qu'il serait intéressant de tracer, dans le présent chapitre, quoiqu'un peu sommairement, le tableau des accidents sériques en général — question à l'heure actuelle plus que jamais à l'ordre du jour — et de faire l'historique de ces mêmes accidents et des désordres qu'ils engendrent chez les tuberculeux en particulier. Nous allons donc, dans les pages qui suivent, étudier ces points bien précis :

1° Les accidents sériques en général.

2° Les accidents sériques chez les tuberculeux :

- a) Leur fréquence et leur gravité.
- b) Les troubles qu'ils déterminent.

1° - Les accidents sériques en général

Depuis qu'à la notion de l'anaphylaxie s'est substituée, dans nombre de cas, celle de la colloïdoclasie, la vieille division trop schématique des accidents sériques en accidents de première injection et de réinjection ne pourrait être maintenue d'une façon aussi absolue. Avec Weissenbach et Dreyfus (186), dont nous adopterons le plan pour l'étude de cette question, nous envisagerons les accidents sériques d'après l'ordre chronologique de leur apparition tout en tenant compte de la notion de la topographie. En quelques lignes, nous décrirons successivement :

- a) Les réactions générales précoces ;
- b) Les réactions générales tardives ;
- c) Les réactions locales ;
- d) Les réactions focales.

A. — LES RÉACTIONS GÉNÉRALES PRÉCOCES.

1° La plupart des accidents précoces se traduisent par les *réactions immédiates*, réactions du « premier quart d'heure » de Péhu et Durand. Ils sont le plus souvent à manifestations aiguës et réalisent le tableau du choc anaphylactique de Richet ou du choc colloïdoclasique de Widal, avec prédominance des perturbations cardio-vasculaires : angoisse, fièvre, tachycardie, hypotension, exanthème, troubles digestifs, orthopnée ou apnée, et enfin signes humoraux : leucopénie avec inversion de la formule leucocytaire et ra-

réfraction des hémato blasts, abaissement de l'indice réfractométrique du sérum, troubles variés de la coagulation sanguine. Le malaise dure deux à quatre heures. Quelques cas mortels ont été signalés.

2° Les *réactions de la première journée* sont plus rares et on ne note ordinairement que quelques-uns des traits du syndrome général. On a ainsi des formes cliniques multiples, formes morcellées, oligo ou monosymptomatiques.

B. — LES RÉACTIONS GÉNÉRALES TARDIVES.

1° C'est la modalité la plus fréquemment observée des accidents sériques qui sont alors parfois réunis sous la dénomination de « *maladie sérique* ». Celle-ci peut se présenter sous différents aspects, dont le plus fréquent en France est d'intensité moyenne et de pronostic bénin.

Cette dernière forme fait son apparition entre le huitième et le quinzième jour après l'injection. En vingt-quatre ou quarante-huit heures, la maladie est constituée et se manifeste essentiellement par un trépied symptomatique : manifestations cutané-muqueuses ; manifestations algiques et articulaires ; et enfin troubles de l'état général (fièvre, troubles digestifs, nerveux ; oligurie ; troubles cardio-vasculaires et modification de la formule et de la coagulabilité sanguines). L'évolution se fait le plus souvent vers la guérison, qui survient dans un délai de trois à dix jours. Les rechutes (38 à 54 % des cas : Mouriquand

et Juvin) sont assez fréquentes dans les quinze jours qui suivent et sans qu'on ait pratiqué de nouvelles injections de sérum.

2° A côté de cette forme classique et des formes frustes et incomplètes, il y a des *formes atypiques* : on a signalé des paralysies, des adénopathies généralisées, des orchio-épididymites, des accidents pleuropulmonaires (159), des formes d'insuffisance surrénale (52), des localisations sur le tube digestif et ses annexes, des rhumatismes articulaires aigus et des complications cardiaques (94). En somme, on peut dire que chaque malade « fait sa maladie sérique ».

C. — RÉACTIONS LOCALES.

Ce sont les manifestations pathologiques pouvant prendre naissance au lieu même où l'injection a été pratiquée ou dans son voisinage.

1° Les *accidents cutanés* sont comparables à la constatation expérimentale connue sous le nom de phénomène d'Arthus. Mais ce phénomène d'Arthus n'est pas ici la conséquence de la répétition des injections en un même point, car il se produit aussi bien à la suite des injections faites en des points différents de la peau. Il s'agit ici d'une hypersensibilité diffusée à tout l'organisme.

2° Les *réactions méningées* surviennent après l'injection intrarachidienne de sérum. Tantôt on a des accidents de choc immédiats peu fréquents, mais extrêmement graves ; tantôt des accidents du type mé-

ningitique caractérisés par des phénomènes méningés, des phénomènes généraux avec une forte température et des modifications du liquide céphalo-rachidien.

3° Plusieurs cas de *réactions articulaires* ont été rapportés (Michon, Lemierre, Bazy, etc...) à la suite d'injection de sérum dans la synoviale; réactions inflammatoires de l'articulation marquées par la reproduction d'un épanchement sous tension et par le réveil de vives douleurs empêchant tout mouvement de la part du malade.

D. — RÉACTIONS FOCALES.

Ce sont des réactions pathologiques au niveau du foyer infectieux. Elles sont exceptionnelles.

Le fait a été observé dans le tétanos où les premières injections de sérum ont pu produire une exacerbation de tous les symptômes ; dans la gangrène pulmonaire et surtout dans le croup et la diphtérie pharyngée.

2° - Les accidents sériques chez les tuberculeux

A. — LEUR FRÉQUENCE ET LEUR GRAVITÉ.

La plupart des auteurs qui ont pratiqué la *sérothérapie antituberculeuse* ont été frappés de la fréquence de ces accidents occasionnés par cette méthode. F. Arloing et Dumarest (2) ont noté des troubles très graves, et L. Guinard (89) a vu que sur 65 malades traités, 16 d'entre eux, 15 à 20 minutes après le début

de l'injection, présentèrent des phénomènes d'excitation généralisés sur le système vaso-moteur et des fibres lisses avec des troubles graves de la respiration et du rythme cardiaque.

Landis (de Philadelphie) (108), Castaigne et Gouraud ont également constaté cet état d'hypersensibilité chez les tuberculeux, état d'hypersensibilité noté aussi par de nombreux auteurs allemands avec le sérum de Marmorek (Gruner, Ganghofner, Thorspeucker, Gloesser, Senator).

Des accidents graves ont été aussi signalés par P. Courmont (58), Léon Bernard et Paraf (21).

Louis Martin (124), avec le sérum antidiphthérique, ayant remarqué plus d'accidents chez les tuberculeux que chez les autres malades, a avancé l'hypothèse que les humeurs des tuberculeux ont des propriétés favorisant le développement de ces manifestations. D'autres auteurs, par contre, pour expliquer ces mêmes phénomènes, invoquent l'hippophagie fréquente chez ces malades (Rist, Léon Bernard, Debré et Paraf (22), Richet fils, Lafforgue et Billard) ou font intervenir l'hérédité de l'anaphylaxie, notion mise en évidence expérimentalement, en 1910, par Schenk (162) en Allemagne, et Belin (16) en France, et en 1928 par Nattan-Larrier, Lépine et Richard (134).

Le soir même d'une injection intrarachidienne de sérum de *Dopter*, le malade de Hutinel (96), atteint de cérébro-spinale et de tuberculose, présenta une éruption sérique, éruption remarquable par la précocité de son apparition. Enfin, Faure et Derouet (72), d'une part, en traitant les pleurésies séro-fibrineuses

par le *sérum de Roux* et Cerralda (42) d'autre part, avec le *sérum antistreptococcique* de Marmorek, ont observé des éruptions et autres accidents également nombreux et intenses chez les tuberculeux.

Plus récemment, Garin, Imbert et Roussel (77) ont rapporté le cas d'un tuberculeux chez qui une simple *ingestion de sérum normal* provoquait des phénomènes sériques importants. Ils avaient tenté, mais en vain, de désensibiliser leur malade : 1/10° et même 1/100° de goutte par voie sous-cutanée, dermique et même buccale provoquaient chez lui une crise d'urticaire.

Le sérum de cheval n'est pas le seul à avoir le privilège d'amener des accidents chez les tuberculeux. Les agents thermogènes peuvent ne pas être employés chez eux sans dommage. Les observations souvent citées de Hutinel (95), relatives au sérum de Hayem, sont significatives à cet égard.

Il est bien connu à l'heure actuelle que le tuberculeux présente une hypersensibilité très grande non seulement spécifique (réinfection par les bacilles et injection de tuberculine), mais encore non spécifique (à toute une série d'agents thermogènes et même aux sérums normaux). C'est chez lui que l'on a constaté les accidents graves immédiats causés par les injections sériques. Le tuberculeux présente donc une anaphylaxie spécifique certaine et aussi une hypersensibilité générale (P. Courmont) (57).

Et si le choc sérothérapique survient très rarement chez l'enfant de moins de 10 ans, même s'il y a eu

sensibilisation antérieure (J. H. Charbonneau) (43), les accidents immédiats de la sérothérapie sont fréquents chez l'adulte parce qu'alors l'homme présente déjà des tares morbides et surtout des scléroses et de la tuberculose (P. Courmont) (57).

B. — LES TROUBLES APPORTÉS PAR L'INJECTION SÉRIQUE
A L'ORGANISME TUBERCULEUX.

Les accidents sériques chez les tuberculeux ne sont pas presque inoffensifs comme chez les autres catégories de malades. Chez eux, tout se passe comme si les modifications humorales apportées par le sérum sont susceptibles de précipiter la marche de la tuberculose. Dans un cas de Hutinel et Darré (98) concernant un malade atteint de cérébro-spinale et ayant succombé à des accidents sériques aigus, l'autopsie montra l'existence de lésions associées de méningite à bacille de Koch.

La question de l'emploi du sérum de Roux chez les tuberculeux diphtériques a, depuis longtemps, attiré l'attention des médecins. Rilliet, Barthez (153), Sanné et Baginsky (11), entre autres, ont souligné la gravité particulière de l'association de la tuberculose et de la diphtérie. Mais on fut étonné aussi de voir que le sérum n'atténuait pas cette gravité et que, de son côté, la tuberculose s'aggravait.

Roux (158), dans sa communication au Congrès de Budapest, disait : « Chez les tuberculeux, la diphtérie donne un coup de fouet à la tuberculose; la conva-

lescence paraît bien s'établir à la suite des injections de sérum, puis l'état général devient mauvais, la température s'élève chaque soir, et après une lutte plus ou moins prolongée, les enfants succombent. »

Variot (181) a remarqué que, d'après les autopsies qu'il a pratiquées, une très forte proportion des décès est fournie par des enfants atteints de tuberculose ou d'adénopathie trachéo-bronchique caséuse. Il lui semblait que les lésions tuberculeuses circonscrites, latentes, avaient reçu un coup de fouet à la suite des injections hyperthermisantes de sérum, car il a vu plusieurs enfants succomber après la disparition des manifestations membraneuses de diphtérie. Cette façon de voir a été confirmée par les recherches de Barbier (12). Celui-ci a noté que sur 15 malades atteints de tuberculose latente, 8, c'est-à-dire plus de la moitié, ont présenté à l'autopsie des lésions de tuberculose récente. « Peut-être y aurait-il lieu, conclut-il, de se préoccuper de ce danger, même au point de vue d'une pure inoculation préventive chez les tuberculeux ou suspects de tuberculose. » (13).

De son côté, Sevestre (166) pensait aussi que l'injection de sérum pouvait donner quelquefois une poussée à la tuberculose chez plusieurs enfants atteints de bronchite ou de broncho-pneumonie. Comme Barbier, il croyait qu'on devrait être réservé dans l'administration du sérum de Behring aux enfants tuberculeux ; conclusion admise par de nombreux auteurs, parmi lesquels L. Martin (122), Roger (157), Poix (148).

Plusieurs cas ont été rapportés par Benda (148), dans lesquels les injections de sérum auraient réveillé une

tuberculose ancienne en voie de guérison et déterminé des accidents suivis de mort. Des poussées fébriles persistantes ont été remarquées par Coldefy (48) à la suite de l'administration du sérum antidiphtérique à un tuberculeux.

Ayant injecté préventivement 41 personnes de sa clinique et ayant pris la température le premier jour, toutes les deux heures, Johannessen (102) constata que 6 seulement présentèrent une élévation thermique, et parmi elles trois étaient tuberculeuses. Avec les mêmes doses de sérum de cheval non immunisé, il a obtenu, chez les tuberculeux, des élévations de température.

Cette action néfaste du sérum équin sur l'organisme tuberculeux a été aussi notée par Bezard (de Tours) (28), à la même époque. Cet auteur a vu, chez ces malades, l'injection sérique suivie de poussées congestives, des broncho-pneumonies, des expectorations sanguinolentes. Dans plusieurs cas où ni l'interrogatoire, ni l'auscultation n'ont rien révélé de suspect, quelques jours après le sérum, se sont montrés des signes indiscutables de tuberculose pulmonaire démontrée par la présence des bacilles de Koch dans les crachats. Le sérum a ainsi aidé à déceler une tuberculose qui a échappé à l'investigation clinique. Par contre, pour cet auteur, les éruptions consécutives à l'injection sérique manqueraient ou seraient très légères chez les tuberculeux diphtériques.

Roger (thèse de Poix) (148) a observé également une brusque élévation de température à 39°4, causée par une injection de sérum chez un diphtérique sui-

vie d'une hémoptysie : l'autopsie montra une tuberculose pulmonaire bilatérale avancée.

Dans le *Traité de Thérapeutique* de Gilbert et Carnot (124), L. Martin a bien insisté sur ce point : « Le sérum antidiphthérique, dit-il, injecté aux tuberculeux, donne parfois un coup de fouet à la maladie, surtout si le malade est un tuberculeux pulmonaire en période d'activité. Chez les tuberculeux osseux ou ganglionnaires, l'injection produit une élévation de température mais il n'y a pas de réveil de tuberculose. » Et à propos des injections préventives, il a ajouté : « Le sérum étant moins bien toléré par les tuberculeux en activité, il est préférable d'éviter les injections préventives aux tuberculeux ». Et il conclut en disant que ces faits relevaient surtout de l'état individuel des malades.

Chez les tuberculeux évolutifs, on peut voir apparaître des hémoptysies à l'occasion des injections sériques (Dufour et Detré) chez les fibreux, il faut craindre plutôt les poussées congestives (P. Courmont) (58) ; les albuminoïdes du sérum joueraient alors « le rôle d'une dose trop forte de tuberculine vis-à-vis des lésions locales » (P. Courmont).

Moizard, Comby et Marfan ont eu aussi l'occasion de constater une réaction thermique nette chez des enfants qu'ils avaient inoculés avec du sérum de Roux à titre curatif. Les malades qui réagissaient de la sorte étaient tous en possession de lésions tuberculeuses variées plus ou moins latentes, ganglionnaires ou viscérales. L'élévation thermique pouvant atteindre 1° ou 1°5 se produisait chez ces sujets dans les premières heures qui suivaient l'injection sérique.

Les recherches de laboratoire sont venues apporter à cette question encore obscure une lueur nouvelle et confirmer les constatations cliniques. Elles montrent que, *chez les cobayes tuberculeux, l'injection de sérum de cheval a des effets nettement nocifs.*

Besredka et Bronfenbrenner (25) ont vu que les cobayes tuberculeux succombent à des doses de sérum deux fois plus faibles que le cobaye témoin et que cette hypersensibilité au sérum se manifeste chez les cobayes dont la tuberculose remonte à quatre ou six semaines n'a pas lieu à des stades plus avancés de la maladie (tuberculose généralisée). Et ces auteurs de conclure que cette hypersensibilité des tuberculeux vis-à-vis du sérum n'est qu'une exagération de la sensibilité normale et qu'elle cède rapidement au procédé de vaccination par petites doses ou par doses subintrantes.

Arloing et Langeron (8) ont fait cette intéressante constatation : Chez le cobaye sensibilisé, mais non porteur de lésions pulmonaires, le choc anaphylactique d'origine aérienne n'amène que des phénomènes généraux classiques sans troubles pulmonaires spéciaux. Par contre, chez le cobaye préparé atteint de lésions tuberculeuses pulmonaires, l'introduction aérienne d'antigènes appropriés provoque des accidents respiratoires qui sont beaucoup plus graves que les phénomènes généraux ou les égalent en intensité. « La tuberculisation du poumon joue donc dans ces cas, pensent-ils, le rôle favorable d'une épine irritative et oriente vers l'arbre pulmonaire les réactions anaphylactiques. »

« J'ai observé, dit Jousset (104), que la médication de choc obtenue par les colloïdes naturels ou artificiels aboutissait plus souvent à des désastres qu'à des succès chez les tuberculeux. Il est notoire que les tuberculeux en nombre immense traités quotidiennement et malencontreusement par les sérums équins les plus divers n'en ont jamais ressenti que de mauvais effets et cela est d'ailleurs conforme à ce que l'on observe expérimentalement : *les cobayes traités par le sérum de cheval meurent plus rapidement que les témoins.* »

CHAPITRE II

Observations

OBSERVATION I

(Inédite)

S... Valentin, 33 ans, camionneur. Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires et collatéraux.

En 1918, le sujet a eu une congestion pulmonaire qui a duré 3 mois, avec grosse température à 40°. Depuis ce temps-là, rechute chaque hiver, avec température à 40°.

De santé habituellement bonne, le malade a fait son service militaire du 18 avril au 23 mars 1921. Marié et père de deux enfants, il nie la spécificité et avoue un éthylysme accentué.

Le 18 août 1932, à la suite d'une chute en motocyclette, il reçut une piqûre de *sérum antitétanique*. Dès le lendemain de l'injection, la fièvre se met à monter et, depuis, elle n'a pas cédé. Son état allant en s'aggravant, il se décide à entrer à l'hôpital de la Croix-Rousse, le 27 septembre 1932.

A l'examen. — On est en présence d'un sujet très affaibli, qui dit avoir maigri de 13 kilogrammes en deux ans. L'expectoration est abondante, la toux est fréquente le matin. On note quelques vomissements. En ce moment, c'est-à-dire un mois après l'accident, les signes de tuberculose pulmonaire sont manifestes : Bloc fibro-caséux, ulcéré au sommet droit ; foyers de râles sous-crépitaux au sommet gauche et sous le sein gauche. B.K. + dans les crachats. Gros foie et grosse rate.

On fait au malade des piqûres de sels d'or.

Malgré son état assez grave, le malade quitte l'hôpital de son plein gré, le 21 octobre 1932, pour se faire soigner chez lui.

Pour avoir l'histoire complète de ce malade, nous reproduisons ci-après les fiches dressées par les infirmières visiteuses chargées de le suivre après son départ de l'hôpital.

2 novembre 1932. — Sortie de la Croix-Rousse, signalée par fichier central (séjour salle Saint-Irénée, du 27 septembre au 21 octobre 1932).

Tuberculose pulmonaire ; mauvais état général. B.K. +.

Paraît disposé à suivre les conseils, mais vit beaucoup au café, boit un peu de vin et veille parfois le soir avec ses clients. Promet de prendre des précautions et ne plus veiller et boire. Viendra à la consultation pour se faire faire les injections de sels d'or, et pour se faire suivre.

10 janvier 1932. — Va plus mal. N'a pas de température. Garde le lit depuis trois jours. Lassitude et amaigrissement considérable en peu de temps. Est allé passer une visite pour pension, samedi 7 janvier.

20 février 1933. — Va très mal. Ne s'alimente presque pas, a forte oppression et grande difficulté pour parler. Alité depuis un mois et demi.

10 mars 1933. — Décédé à ce jour. Désinfection demandée et effectuée le 15 de ce mois.

26 novembre 1934. — Nous avons pu voir aujourd'hui Mme veuve Valentin S..., qui est venue au Dispensaire antituberculeux de l'avenue Rockefeller avec ses deux enfants pour se faire examiner. Elle a confirmé en tout point l'histoire racontée par son mari : Rechute tous les hivers avec toux et grosse température. Les médecins appelés à le soigner n'ont jamais posé le diagnostic de tuberculose jusqu'au moment de l'accident de motocyclette pour lequel il devait recevoir l'injection de sérum antitétanique.

OBSERVATION II

(Inédite)

(Due à l'obligeance de M. le Docteur BÉCHIR, d'Hauteville,
à qui nous exprimons nos bien vifs remerciements)

Il s'agit d'une jeune mariée de 22 ans, qui n'a jamais eu d'antécédents bacillaires. Parents bien portants, ainsi que frères et sœurs.

Le 16 avril 1932, elle est atteinte d'une rougeole, compliquée de broncho-pneumonie. Celle-ci a traîné longtemps (6 mois). Le médecin lui a fait faire une radiographie qui montre un voile du sommet droit. Bacilloscopie négative.

Après un séjour à la campagne et un traitement aurique (Allochrysine Lumière), cette jeune femme allait très bien et reprenait sa vie active.

En janvier 1933, elle a eu une angine diphtérique pour laquelle elle a reçu une forte quantité de *sérum de Roux*. Celui-ci a provoqué chez elle des réactions sériques très fortes : température à 40° pendant 2 jours, arthralgies et urticaires durant une dizaine de jours. Tout est rentré dans l'ordre, cependant la malade se sentait asthénisée, elle perd du poids et, au bout de 7 mois, elle avait perdu 10 kgr.; inappétence, fièvre : 38° tous les soirs.

Pas de toux, pas d'expectoration. Une nouvelle radiographie faite en septembre 1933 montrait une caverne en voie de formation au sommet droit et une lobite supérieure gauche.

Entrée au Sanatorium Mangini, le 25 octobre 1933, elle n'a comme traitement que la cure hygiéno-diététique. Son état général s'est amélioré ; ses lésions se sont stabilisées ; plus de température, et elle a repris 5 kilogrammes.

OBSERVATION III

(Docteur LEFÈVRE) (114)

Mlle J. L..., 13 ans, père tuberculeux ancien, fait à 12 ans, une infection colibacillaire ; 2 mois plus tard, en mai 1930, un érythème noueux. Séjour à Salies-de-Béarn. En août, pleurésie séro-fibrineuse qui recouvre le tiers inférieur de la cavité pleurale (non ponctionnée). Vient à Hauteville, le 10 octobre.

On constate :

1° Une pleurésie presque terminée, un peu de liquide dans le cul-de-sac, quelques râles crépitants fins à la base ; rien à droite, sauf quelques ganglions hilaires ; auscultation négative, ni toux, ni expectoration.

2° Une infection colibacillaire ; douleurs abdominales fréquentes, constipation rebelle, état général affaibli, très nombreux colibacilles urinaires à l'examen direct, associés à B. Subtilis.

Le 25 octobre, injection de 10 cc. de *sérum anticolibacillaire* Clin, 2 jours plus tard, 20 cc. ; 2 jours plus tard, 30 cc. Aucun trouble local.

Huit jours après l'injection :

a) douleurs abdominales assez vives (urticaires intestinales ?) qui durent 2 jours.

b) accidents sériques : ascension thermique à 39°5-39° pendant huit jours, éruptions de gros placards prurigineux, sans albumine.

c) au 10^e jour, la température baisse, mais remonte le lendemain à 38°5, pas de nouveaux accidents sériques. Mais l'auscultation révèle sous le sein et dans l'aisselle droite des râles fins, un souffle pleurétique, de l'égophonie ; cette région est submate. Enfin la radio montre une nouvelle pleurésie droite.

OBSERVATION IV

(In thèse de G. Poix) (148)

L... Ernest-Aimé, 37 ans, mécanicien, entre à l'hôpital temporaire d'Aubervilliers, le 25 décembre.

A. H. — Père et mère morts de maladies inconnues, une sœur morte de tuberculose pulmonaire, un frère vivant et bien portant.

A. P. — Le malade a toujours été de constitution faible et sujet aux bronchites tous les hivers, depuis 3 ou 4 ans ; tousses davantage depuis quelques mois, a perdu l'appétit, a maigri considérablement. Il a commencé à avoir mal à la gorge, dit-il, le 17 décembre. Il s'est soigné chez lui et se gargarisait avec de l'eau alunée. Son état général devenant plus mauvais, il se décide à entrer à l'hôpital, le 25 décembre.

Examen à l'entrée. — On constate des fausses membranes, au niveau des piliers et du voile, de coloration grisâtre et très adhérentes. A l'auscultation, on perçoit des signes cavitaires au niveau du sommet des deux poumons.

Température : soir, 38°1.

26 décembre. — L'examen bactériologique montre qu'on est en présence d'une angine à bacille de Loeffler, avec staphylocoques peu abondants.

Injection de 20 cc. de *sérum antidiphthérique* au niveau du flanc, à une heure de l'après-midi.

Température à 6 heures du soir : 39°4. Pouls : 116.

27 décembre. — Le malade a passé une mauvaise nuit. A l'examen de la gorge, on constate que les fausses membranes n'ont pas augmenté ; les urines contiennent de l'albumine en assez notable quantité.

Température : matin, 37°9 ; soir, 38°3.

28. — Même état ; pendant la nuit, le malade a rejeté de fausses membranes.

30. — Légère hémoptysie ; les urines contiennent beaucoup d'albumine.

1^{er} janvier. — Le malade rejette des fausses membranes en grande quantité. Mais son état général est plus mauvais que la veille.

3. — Il succombe à 7 heures du soir. —

Autopsie. — Poumons adhérents remplis de tubercules ; à gauche, on constate l'existence d'une caverne au sommet ; à droite, au sommet, grande caverne avec deux plus petites au niveau du lobe moyen, remplie de sang ; congestion intense des deux bases. On ne constate pas d'altération macroscopique des autres viscères.

OBSERVATION V (SALOMON et PARIS) (161)

Il s'agit d'une enfant de trois ans, Marie P..., qui entra à l'hôpital dans le service du Docteur Netter, pour une diphtérie oculaire, pour laquelle elle reçut : le jour de son entrée, 20 cc. ; le lendemain et le surlendemain, chaque fois 10 cc. de *sérum de Roux*.

La température, qui était de 38°6 le jour de l'entrée, s'abaisse en deux jours à 37°4 ; le 10^e jour, elle est à 37°.

Les phénomènes oculaires se sont amendés. On ne trouve chez l'enfant aucune tare viscérale. Le 14^e jour, après la première injection de sérum, la température se relève à 38°, puis à 39°2 en même temps qu'apparaît sur le corps une éruption sérique de type polymorphe.

Cependant celle-ci s'éteint rapidement, tandis que la température demeure et prend un type rémittent à grandes oscillations, l'état général s'altère et on trouve à l'auscultation des poumons, des signes indiscutables de tuberculose. Au bout de deux mois environ, la température perd son caractère oscillant et reste, d'une façon permanente, entre 39 et 40. L'enfant succombe un peu plus de deux mois après le début des accidents, avec l'aspect cachectique d'une phthisique et des signes d'excavation bilatérale des sommets.

L'autopsie montre des cavernes pulmonaires avec des lésions très étendues des deux poumons. Il est à noter que les autres organes sont relativement peu touchés et qu'il n'existe pas de granulie.

OBSERVATION VI

(Résumée. JEANSELME et L. TIXIER) (100)

Gustave S..., 47 ans, entre le 7 mai à l'hôpital pour un tétanos aigu. La porte d'entrée n'est pas nette. Il s'agit d'un ouvrier agricole travaillant un mois avant son entrée à l'hôpital, à éparpiller du fumier et des engrais. Il porte à la main plusieurs petites coupures non cicatrisées.

A son entrée, spasmes paroxystiques de tout le corps, survenant toutes les dix minutes et communiquant au lit une trépidation. Trismus serré, rire sardonique. Seuls les membres supérieurs sont épargnés. Température : 38°1 et pouls à 104.

Les trois premiers jours d'hospitalisation, il reçoit 20 cc. de *sérum antitétanique* et 6 gr. de chloral par jour. L'état continue de s'aggraver. On fait alors des injections de 60, puis 80, puis 100 cc. de sérum. Ces doses sont continuées jusqu'au 20 mai.

Le 21 mai. — L'amélioration est tellement accusée que les injections de sérum sont suspendues. D'ailleurs, un nouvel érythème sérique très prurigineux est constaté au niveau des membres supérieurs, des membres inférieurs et de la paroi abdominale.

Le 23 mai. — L'état général est toujours satisfaisant. Cependant la température atteint 38°8, l'auscultation du sommet révèle la présence de râles sous-crépitants, fins lorsqu'on fait tousser le malade. On note aussi de la submatité à cet endroit. Les deux sommets paraissent normaux lors de l'entrée à l'hôpital. Même traitement.

Le 24 mai. — Disparition des érythèmes. Chloral, 6 gr.

Le 26 mai. — Le tétanique entre nettement en convalescence. La température est descendue à la normale et s'y maintient dans la suite.

Le 26 juin. — Un mois après le début de la convalescence, le malade est examiné avant son départ. Il n'a plus de raideur musculaire. Le seul fait à noter est la constatation d'une tuberculose du sommet droit (matité, diminution du murmure vésiculaire, râles sous-crépitaux fins à la toux) dont l'éclosion s'est faite sous nos yeux.

OBSERVATION VII

(Résumée. L. GALLIARD) (76)

Fernand B..., 49 ans, chaudronnier, est admis le 12 avril à Lariboisière pour un tétanos à porte d'entrée indéterminée.

A son entrée, trismus avec paralysie faciale gauche, rire sardonique, contracture légère des mollets et des cuisses. Température à 37°5.

Le 15 avril. — Les contractures s'étendent ; le trismus s'oppose complètement à l'écartement des mâchoires. Jusqu'au 18 avril, la généralisation et l'accentuation des contractures se poursuivent. Chaque jour, 20 cc. de *sérum antitétanique*, 6 gr. de chloral. Alimentation liquide difficile. Des frictions, puis des injections intraveineuses au collargol y furent ajoutées ensuite.

Le 15 mai. — (37^e jour). Apyrexie. La bouche s'ouvre largement. La raideur tétanique a disparu, mais l'état général laisse beaucoup à désirer : parvenu au dernier degré de l'émaciation et de l'affaiblissement, le malade ne peut se tenir debout.

On supprime les injections de sérum. Pansements fréquents de la plaie du sacrum qui est en voie de cicatrisation.

Le 18 mai. — Apyrexie. Le malade dort avec 3 gr. de chloral. L'urine est abondante, ni sucre, ni albumine.

Pas d'incident jusqu'au 24 mai, jour où la température s'élève jusqu'à 38°2. Les jours suivants, on note 38° le soir. Le 29 mai, 38°4. On ausculte avec soin le malade, craignant toujours un début de tuberculose. Mais rien de précis à l'auscultation. Le malade est soumis au régime lacté.

Le 30 mai, 36°8 et 37°6.

Le 31 mai, 38°1 et 39°2.

Le 1^{er} juin, 37°8 et 38°8.

A partir du 3 juin, la fièvre disparaît et le malade entre franchement en convalescence. Celle-ci a été traînante, et il présente, au mois d'octobre, des signes de tuberculose du sommet.

OBSERVATION VIII

(Docteur BÉCHIR) (14)

Il s'agit d'un malade de 27 ans ; il n'a jamais eu d'affections pulmonaires, sauf une grippe en 1918 et une bronchite en 1928. Une radiographie faite en 1928, à la suite de cette bronchite, n'a rien montré d'anormal.

Au mois de mai 1923, le malade, interne dans un service de tuberculeux et un service de contagieux, a été griffé par une femme enragée qui bavait et chez laquelle le diagnostic de rage ne faisait aucun doute. A la suite de cet accident, il a dû suivre un traitement antirabique ; dès la 2^e injection, il se sent fatigué, asthénié. Au cours de ce traitement, à la suite d'un accident d'automobile, il reçut une injection de *sérum antitétanique*. Il commençait à tousser, à perdre l'appétit, et le traitement antirabique n'était pas terminé (il restait 3 injections) qu'il eut une forte hémoptysie. On lui continua les trois jours suivants le vaccin antirabique. En même temps, pour arrêter l'hémoptysie, on lui administrait de l'anthéma et de l'émétine. Pendant 5 jours environ, la fièvre était montée à 40°. Cependant le malade n'a pas eu d'accidents sériques : pas d'éruption, pas de douleurs articulaires, pas de prurit.

Les hémoptysies ont continué durant une dizaine de jours et la température n'est revenue à la normale qu'à partir de la création d'un pneumothorax gauche.

La radiographie faite avant le pneumothorax a montré une infiltration parenchymateuse cléido-hilaire gauche et une tramite à droite.

Les crachats étaient bacillifères.

OBSERVATION IX

(Docteur LEFÈVRE) (114)

Il s'agit d'une jeune fille de 23 ans, chez laquelle survint une hémoptysie fébrile dans les semaines qui suivirent un accident bénin, à l'occasion duquel fut faite une *piqûre antitétanique* qui fut compliquée d'accidents sériques importants.

OBSERVATION X

(Docteur LEFÈVRE) (115)

M. A..., 22 ans, radiographié en 1925, à l'occasion de céphalée. On ne trouve que des ombres juxta-hilaires un peu chargées. En mai 1929, congestion pleuro-pulmonaire (40 jours de lit) au déclin de laquelle une radio montre une obscurité du sinus costo-diaphragmatique gauche. Mise au repos. Reprise de santé jusqu'en août 1930. A ce moment, toussotait à la suite d'un séjour à la mer. Le 28 septembre, accident d'auto : il est projeté hors de la voiture et se fait une plaie du cuir chevelu sans contusion thoracique. On lui fait une piquûre de *sérum antitétanique* ; quatre jours après, élévation thermique à 38°. Au 7^e jour, apparition d'urticaire durant deux jours et demi ; la fièvre monte à 39°5. A ce moment, c'est-à-dire au 10^e jour, hémoptysie moyenne ; la température persistait à 38°5. Elle tombe en 4 à 5 jours. L'hémoptysie ne s'est pas renouvelée. Arrivé à Hauteville, une radio du 31 octobre 1930 montre une réaction ganglio-hilaire importante surtout à gauche, avec atteinte parenchymateuse du lobe supérieur gauche qui n'existait pas trois mois avant.

OBSERVATION XI

(Docteur LEFÈVRE) (114)

Ce cas concerne un étudiant en médecine qui avait eu une hémoptysie à 23 ans, non soignée. Après trois ans, une angine pseudo-membraneuse, faussement diagnostiquée diphtérique, fut traitée par du *sérum de Roux* et suivie de grosses urticaires externes et internes. Dans les semaines qui suivirent, la toux et l'expectoration devinrent si importantes qu'il alla voir M. Rist. Celui-ci découvrit une lobite droite supérieure en voie d'excavation et l'envoya à Hauteville.

Les huit observations suivantes sont empruntées à la thèse de Derouet. Le sérum antidiphtérique a été employé contre tant d'affections diverses: pneumonie, broncho-pneumonie, fièvre typhoïde, scarlatine, ozène, cholécystite suppurée, érysipèle. Il est entré en 1905 dans la thérapeutique des pleurésies séro-fibrineuses. Cette nouvelle méthode a été découverte à la suite d'une circonstance tout à fait fortuite par le Docteur Jaulin (99), médecin de l'Hôtel-Dieu d'Orléans. Un enfant atteint d'une pleurésie traumatique consécutive à coups de couteau entra à l'hôpital où il contracta la diphtérie. On lui fit une injection de 10 cc. de sérum antidiphtérique et deux jours après, à la surprise du médecin, l'épanchement a complètement disparu. Frappés par ce fait, le Docteur Jaulin, et après lui Derouet, appliquèrent systématiquement ce traitement sérothérapique à toutes les pleurésies séro-fibrineuses de n'importe quelle origine.

La thèse de Derouet (65) contient 31 cas de pleurésie séro-fibrineuse, traitée par les injections de sé-

rum de Roux. Ils sont étiquetés de la manière suivante : une pleurésie traumatique, une pleurésie au cours d'une pneumonie, 10 pleurésies dont l'étiologie est demeurée inconnue, 19 chez des sujets nettement tuberculeux ou ayant des antécédents tuberculeux. Ces 19 cas se subdivisent de la manière suivante : 8 cas suivis de tuberculose pulmonaire ; 5 cas pour lesquels on note un sommet douteux après le traitement sérothérapique ; 4 cas, rien d'anormal au poumon après la sérothérapie ; 2 cas, tuberculose avancée déjà notée avant tout traitement.

En somme, 8 cas d'aggravation sur 17 cas de pleurésies tuberculeuses traités. Si l'on tient compte des 10 pleurésies d'origine inconnue et qui étaient vraisemblablement tuberculeuses, on peut dire qu'il y a eu 8 cas d'aggravation par la sérothérapie sur 27 cas traités (nous ne tenons pas compte naturellement des 2 cas de tuberculose avancée et des 2 pleurésies, qui n'étaient certainement pas tuberculeuses).

Malheureusement, l'auteur a surtout étudié le mode de résorption de l'épanchement beaucoup plus que le mode d'éclosion de la tuberculose. Nous résumons ci-dessous les 8 cas de tuberculose observés après la sérothérapie.

1° B..., 52 ans, employé de chemin de fer ; entre à l'hôpital le 15 janvier.

Vers le 25 décembre, il a commencé à avoir de la dyspnée et des douleurs dans le côté gauche. Rien de particulier dans les antécédents personnels de ce malade. Ses parents sont inconnus, sa femme bien portante.

A l'entrée, dyspnée pas très violente ; pas de température ; pouls à 92 pas d'albuminurie.

Etat local : matité complète de tout le poumon gauche. Le murmure vésiculaire est supprimé dans le tiers inférieur de ce même poumon. Dans les deux tiers supérieurs, on entend une respiration soufflante. Pectoriloquie et égophonie dans la fosse épineuse ; les vibrations thoraciques sont diminuées. On ne sent pas de battements cardiaques à la palpation.

Le 20 janvier. — *Injection de sérum de Roux* (20 cc.).

Le 22 janvier. — 2^e injection de sérum (20 cc.).

Le 26 janvier. — 3^e injection de sérum.

Le 30 janvier. — Il existe de la submatité dans les deux tiers supérieurs du poumon en arrière. On entend la respiration dans cette zone. En avant, submatité dans le creux sous-claviculaire. Cœur refoulé à droite. Injection de 30 cc. de sérum antidiphthérique.

Le 10 février. — L'état local s'est amélioré lentement. Aujourd'hui, la sonorité est revenue un peu partout. Le murmure vésiculaire est faible, mais partout perceptible. On trouve encore un peu de submatité des fosses sus et sous-claviculaires, indice d'une tuberculose en évolution. Un peu de température le soir.

La convalescence est longue. On pratique des injections de sérum artificiel par petites quantités. Le 3 mars, le malade sort, guéri de son épanchement, mais présente des signes très nets de tuberculose au sommet gauche.

2^e Arthur P..., 20 ans, entre à l'hôpital pour pneumonie. La base du poumon droit est mate. Un souffle tubaire intense occupe les deux tiers inférieurs du poumon. Pas de râles. Vibrations locales exagérées. L'expectoration est muco-purulente, légèrement rouillée. Le poumon gauche présente au sommet une inspiration légèrement soufflante et quelques râles de congestion, disséminés dans toute son étendue. Une ponction exploratrice pratiquée à la base droite ramène du liquide citrin clair.

Le 20 février. — Le souffle a perdu un peu de son intensité.

Dans toute l'étendue occupée par le souffle, le murmure vésiculaire est aboli. Pas de râles. Plus de crachats rouillés. Température : 37°5. Vibrations thoraciques légèrement augmentées du côté droit. B.K. + dans les crachats.

Le 23 février. — Tout signe de pneumonie a disparu, et fait place à la pleurésie.

Le 24 février. — Injection de 20 cc. de *sérum de Roux*.

Le 25 février. — La matité franche atteint le niveau de la pointe de l'omoplate. Le souffle et l'égophonie s'arrêtent au même niveau. Au-dessus, on entend quelques craquements et le murmure vésiculaire presque partout normal.

Le 26 février. — L'écran radioscopique montre une très légère obscurité du sommet droit. Le diaphragme droit fonctionne moins bien que le gauche. Toute la base du poumon est transparente, sauf une légère tache obscure, correspondant sans doute au foyer de pneumonie.

Le 28 février. — Ophtalmo-réaction négative. Seconde injection de *sérum de Roux*.

Le 2 mars. — L'épanchement a complètement disparu. La sonorité est revenue dans toute l'étendue du poumon. Persistance d'une légère diminution des vibrations locales.

Le malade sort guéri de sa pleurésie le 7 mars. Un peu de température depuis 4 jours est due à l'évolution des lésions du sommet droit.

3° Eugène V..., charretier, entre à l'hôpital le 1^{er} septembre. Il est malade depuis une semaine et le début de l'affection s'est caractérisé par un point de côté droit assez étendu, sans frisson.

A l'examen, on retrouve les signes classiques de pleurésie à droite.

16 septembre. — On injecte 20 cc. de *sérum de Roux*.

18 septembre. — Pas de changement notable de l'épanchement. La température est descendue au-dessous de 39°.

21 septembre. — 2^e injection de *sérum*.

23 septembre. — L'examen radioscopique montre l'exis-

tence d'un gros épanchement. Le sommet droit est obscur. On pratique une thoracentèse qui donne issue à 1.750 grammes de liquide renfermant une grande quantité de fibrines, quelques hématies, de très nombreux lymphocytes, et de très gros polynucléaires. Sous l'influence du traitement général, l'état s'améliore, et le malade sort le 5 octobre, avec des lésions tuberculeuses très nettes.

4° Il s'agit d'une jeune fille de 20 ans, forte, bien constituée. Elle entre à l'hôpital pour une pleurésie gauche qui, en quelques jours, devient totale. Dans ses antécédents, on relève une hérédité tuberculeuse.

Le 2 décembre. — L'épanchement ne se résorbant pas, on fait une injection de *sérum antidiphthérique* (20 cc.). Amélioration très nette. Disparition progressive de la pleurésie.

Le 7. — L'amélioration est plus sensible encore. La température est descendue de 40° le 3 décembre, à 37°8 le 7 décembre. Mais le 8, la température remonte, et l'épanchement tend à se reformer. Nouvelle injection de 10 cc. de sérum, et 3 jours après, le 11 décembre, la température était revenue à la normale. L'épanchement avait totalement disparu et l'on entendait des frottements de retour sur toute la ligne axillaire jusqu'à la base.

Mais le 13 décembre, la malade a recommencé à avoir de la fièvre le soir seulement. Elle présente actuellement des lésions de tuberculose pulmonaire au sommet gauche et, bien que son état général soit bon, elle a souvent la fièvre le soir. La pleurésie est restée guérie.

5° Mme B..., 42 ans, ménagère, entre à l'hôpital le 12 octobre pour épanchement pleural. L'hémithorax gauche présente une amplification marquée. Diminution des vibrations thoraciques. Matité absolue remontant jusqu'à la fosse sus-épineuse. Souffle pleurétique intense sur toute la hauteur du poumon.

Température : 38°5.

L'examen radioscopique montre un épanchement pleural affleurant la clavicule. Près du sternum, apparaît un espace clair entre la clavicule et la 2^e côte.

Le 14 octobre. — Injection de 20 cc. de *sérum de Roux*.

Le 21 octobre. — L'examen radioscopique montre que l'épanchement s'arrête au niveau de la 6^e côte. Les deux sommets sont obscurs, surtout le gauche.

Le 22 octobre. — Injection de 20 cc. de *sérum de Roux*.

Le 30 octobre. — La malade présente le soir une brusque ascension de température : 39°9 et un frisson intense.

Pouls à 100, petit, mou. Bruits du cœur assourdis. Rien de particulier du côté de l'épanchement.

Le 2 novembre. — Tous les soirs, température voisine de 40°. Pouls : 100-120.

Le 9 novembre. — Thoracentèse : 750 gr. de liquide. Injection de 800 cc. d'air stérilisé par la méthode de Vaquez. Le liquide ne semble pas s'être reproduit après cette injection d'air. Jusqu'au 20 novembre, la malade a eu une température moyenne de 39°5 et un état général mauvais dû à l'évolution grave de la tuberculose.

Le 18 novembre. — L'examen radioscopique montre une obscurité de la moitié supérieure du poumon gauche et une opacité complète de la base du même poumon. Entre les deux, un espace clair est dû à l'air injecté. A partir du 20 novembre, sous l'influence du traitement général, la température s'est maintenue entre 38° et 39°5 pendant un mois. La malade est sortie, le 9 janvier, améliorée, mais en état de bacillose avancée.

6^e Louis D..., infirmier, 54 ans, éprouve depuis la fin d'octobre des malaises vagues, des petits frissons chaque soir, une fièvre assez intense. Pas de point de côté. Toux sèche fréquente.

C'est un alcoolique invétéré.

A son entrée dans le service, le 5 novembre, sa température est de 38°5. A la base du poumon droit, on constate

une matité remontant jusque vers le milieu de la fosse sous-épineuse. Les vibrations thoraciques et le murmure vésiculaire sont abolis. Bronchophonie et pectoriloquie aphone. Pas de souffle pleurétique.

Le 7 novembre. — Injection de 20 cc. de *sérum de Roux*.

Le 9 novembre. — 2^e injection.

Le 12 novembre. — Thoracentèse : 1025 gr. de liquide jaune citrin.

Le 13 novembre. — Température vespérale : 40°. Toux sèche, très pénible.

Le 20 novembre. — Le liquide s'est reproduit. On entend jusqu'au-dessus de la pointe de l'omoplate un souffle pleurétique intense.

Le 26 novembre. — La température s'est maintenue entre 38° et 39°6. Le liquide n'est pas très abondant. On constate au sommet droit de l'affaiblissement du murmure vésiculaire.

Le malade s'est rétabli très lentement. Il est encore dans le service avec des lésions très nettes de tuberculose du sommet droit.

7^e Charles D..., 45 ans, sommelier, entre à l'hôpital avec le diagnostic de pneumonie. C'est un éthylique avéré. Depuis une huitaine de jours, il éprouve des frissons, sans point de côté et de la céphalée. L'appétit est diminué.

A son entrée. — On constate une dyspnée intense avec 36 respirations par minute, avec un souffle dont l'intensité va en augmentant de la base au sommet et ayant presque le caractère de souffle tubaire. A gauche, signes de pleurésie.

L'état général est mauvais. Pouls à 88. Température à 38°5-39°. Langue saburrale.

Le 9 février. — Injection de 20 cc. de *sérum de Roux*. Diminution de l'épanchement.

Le 12 février. — L'épanchement s'est reproduit. 2^e injection de sérum.

Le 14. — Submatité dans les fosses sus et sous-épineuses. La souffle a perdu de son intensité.

Le 16 février. — La matité occupe les deux tiers inférieurs du poumon gauche. Les vibrations thoraciques sont perçues partout. Le souffle existe encore au sommet. 3^e injection de sérum. Le poumon droit présente au sommet, en avant, des signes de ramollissement. En arrière, respiration soufflante.

Le 20 février. — Sonorité dans la moitié supérieure du poumon en arrière. Submatité au-dessous. Au sommet du poumon, on entend un souffle caverneux. A la base, le murmure vésiculaire est affaibli.

Bronchophonie. Au voisinage de la colonne vertébrale, on entend quelques frottements, râles.

Du 20 février au 5 mars. — L'état du malade va en s'aggravant. Le poumon gauche présente au sommet des signes de caverne tuberculeuse. A droite, on constate des signes de broncho-pneumonie. L'épanchement se reforme.

Décès le 5 mars.

Autopsie. — Epanchement de 2 litres, dans plèvre gauche. Le poumon est refoulé complètement le long de la colonne vertébrale. Il est parsemé de nombreuses granulations grises avec caverne au sommet.

Le lobe moyen et le lobe inférieur du poumon droit sont indurés et la coupe montre des lésions de broncho-pneumonie.

8^e A..., 17 ans, typographe, entre dans le service le 29 juin pour point de côté et fièvre. Cette affection débuta le 26 juin, à la suite d'un refroidissement, par un frisson intense. Dans la soirée et la journée du lendemain, ces frissons se répètent, suivis d'un point de côté assez intense à droite.

Actuellement, le point de côté est moins intense et on ne constate pas de dyspnée. Température à 38°8. Les vibrations thoraciques sont diminuées sur les deux tiers inférieurs du poumon droit qui donnent à la percussion une matité absolue. Egophonie et pectoriloquie aphone.

En avant, la respiration est soufflante au sommet gauche.

1^{er} juillet. — A l'écran radioscopique, on trouve un épanchement moyen et 2 sommets légèrement obscurs.

3 juillet. — La température est à 39°7. L'épanchement pleural reste stationnaire. L'ophtalmo-réaction à la tuberculine est négative. On injecte 40 cc. de *sérum antitétanique*.

7 juillet. — La température n'a pas varié. L'état général reste bon. Le liquide pleural paraît augmenter. Injection de 20 cc. de *sérum de Roux*.

10 juillet. — Seconde injection de sérum. Par thoracentèse, on retire 650 gr. de liquide clair, jaune citrin.

17 juillet. — On entend à la base du poumon un souffle intense à timbre amphorique. Bronchophonie.

Depuis lors, le liquide n'a plus reparu. La température est descendue au-dessous de 38° à partir du 19 juillet. Mais la tuberculose continue son évolution rapide et le malade s'amaigrit.

Il quitte l'hôpital sur sa demande, le 31 juillet, pesant 39 kilogrammes.

CHAPITRE III

Etude des faits cliniques

A. - Tableau des accidents sériques

Deux symptômes apparaissent au premier plan de la scène des accidents sériques. Ce sont les phénomènes cutanés et la poussée thermique.

1° ACCIDENTS CUTANÉS.

Ils sont loin d'être constants et peuvent, dans beaucoup de cas, être complètement absents. Mais quand ils apparaissent, ils peuvent revêtir différents aspects, depuis un simple érythème jusqu'au type polymorphe, en passant par les placards urticariens. D'importance variable, tantôt ils sont généralisés à une grande partie du corps, tantôt, au contraire, ils restent localisés aux membres.

Mais ce qui est tout à fait caractéristique, c'est leur bénignité, même quand ils sont très étendus. D'allure banale, les éruptions cutanées disparaissent dans un espace de temps allant de deux à trois jours. Dans un cas cependant (Obs. II), ils ont persisté pendant dix jours.

Le plus souvent, le prurit accompagne les accidents cutanés tandis que les arthralgies apparaissent comme une éventualité assez rare. Le malade de l'observation III, en même temps que les placards prurigineux et une ascension thermique importante (39°) présentait de vives douleurs abdominales. S'agit-il là du syndrome abdominal signalé récemment par Charbonneau (43) comme une des manifestations de l'anaphylaxie sérique ?

2° TEMPÉRATURE.

C'est l'élément fondamental. La poussée thermique ne manque jamais, même dans les cas où les éruptions cutanées font défaut. Le plus souvent, seule, elle signale les réactions provoquées par l'injection de sérum.

La fièvre est non seulement remarquable par sa fidélité, mais aussi et surtout par sa brutalité et par son importance. D'une manière générale, l'hyperthermie est élevée. D'emblée, la température fait un saut brusque jusqu'à 39-40° et reste ainsi pendant plusieurs jours. Assez rarement la courbe reste subfébrile, gravitant autour de 38° (Obs. VI, VII).

3° DATE D'APPARITION DE CES ACCIDENTS ET LEUR DURÉE.

Le moment d'apparition de ces accidents est fort variable, mais dans la plupart des cas il a lieu à une époque assez tardive, du septième au quatorzième jour

après la première injection sérique. Dans quelques cas cependant, on a vu les réactions sériques se montrer peu de temps après l'administration du sérum : quatre jours (Obs. X), cinq heures (Obs. IV). Dans ce dernier cas, la précocité d'apparition des accidents sériques serait peut-être due à l'état pulmonaire très grave du malade chez lequel l'auscultation a permis de déceler des cavernes tuberculeuses aux deux sommets.

Les accidents sont en général de courte durée, du moins en ce qui concerne les éruptions cutanées, qui s'éteignent assez rapidement. Mais ce qui est inquiétant, c'est la fièvre, car alors que tout phénomène cutané a complètement disparu, la courbe thermique reste fébrile ou subfébrile. Tantôt la température reste élevée, tantôt elle redescend peu à peu, mais pas trop cependant pour rester autour de 38° , $38^{\circ}5$ pendant un temps qui est variable. Parfois elle prend le type rémittent à grandes oscillations (Obs. V).

Sauf dans un cas (Obs. II), nous retrouvons rarement ici la maladie sérique classique avec son cortège de symptômes caractéristiques : manifestations cutanéo-muqueuses et articulaires, poussée fébrile. Dans la presque totalité de nos observations, nous avons des formes réunissant l'élément cutané et la poussée thermique, et plus fréquemment des formes monosymptomatiques, forme « fébrile » de la maladie sérique où seul le facteur température est présent.

Nous n'avons pas vu des réactions précoces, réactions du « premier quart d'heure », de Péhu et Durand, réactions dramatiques rapportées par Arloing,

Dumarest (2) et L. Guinard (89) avec le sérum anti-tuberculeux. Par contre, nous avons affaire ici plutôt à la maladie sérique classique à manifestation tardive et à symptomatologie peu riche. L'élément cutané est d'une rareté relative ou apparaît comme particulièrement bénin, tandis que la poussée thermique est remarquable par sa constance, son intensité et sa durée.

B. - Les évolutions tuberculeuses après la sérothérapie. Tuberculoses sériques

1° ETAT DES MALADES AVANT LES INJECTIONS SÉRIQUES.

Les malades de nos observations peuvent être divisés en deux catégories : ceux qui ont été examinés avant l'injection sérique et ceux qui ne l'ont pas été.

Parmi les premiers, les uns avaient eu une poussée discrète de tuberculose au niveau d'un sommet, les autres, une atteinte de la plèvre, mais cette poussée évolutive, grâce au traitement et à la cure hygiéno-diététique, avait facilement cédé. Une stabilisation qui pouvait être définitive, avait été obtenue. La seconde catégorie de nos malades, par contre, à la veille de l'administration du sérum, n'a été soumise à aucun examen médical. Ils menaient une vie active et rien n'attirait leur attention du côté de l'arbre pulmonaire. Mais l'interrogatoire a révélé facilement l'existence d'amaigrissement (13 kilogrammes en 2 ans pour le malade de l'observation II) ou parfois de toux datant de plusieurs mois. Il s'agissait donc de tuberculeux qui s'ignoraient et dont plusieurs auraient certainement fait tôt ou tard, une poussée évolutive.

Seule l'observation IV concerne un tuberculeux dont les lésions furent constatées avant les injections sériques et étaient de toute évidence des lésions ulcéreuses graves.

Nous sommes donc en présence de vrais malades, qu'ils aient été ou non examinés avant la sérothérapie, de sujets qui avaient présenté quelque temps auparavant des manifestations diverses de tuberculose. Tous ces faits nous permettent de conclure d'une façon péremptoire que le sérum n'exerce son influence néfaste que chez les sujets réellement tuberculeux et il est incapable de créer une tuberculose chez les malades qui sont indemnes. Ayant rendu au sérum cette justice qui lui est due, il nous faut maintenant rechercher si les manifestations tuberculeuses qui ont suivi l'injection sérique sont la conséquence véritable de celle-ci, ou si au contraire, c'est par un simple hasard que la tuberculose est apparue. A. Lumière, dans ses statistiques, nous a maintes fois montré qu'il fallait se méfier des coïncidences quand on étudie une maladie d'une aussi grande fréquence que la tuberculose.

Nous ferons donc passer nos observations par le crible de la critique pour ne retenir que celles qui nous sembleront inattaquables.

2° EVOLUTION DES TUBERCULOSES CONSTATÉES APRÈS LES INJECTIONS SÉRIQUES.

Nous allons maintenant établir le bilan des désordres occasionnés par le sérum. Sur 11 observations,

ont été notées 4 hémoptysies, une pleurésie séro-fibrineuse, et 9 tuberculoses pulmonaires évolutives.

a) *Hémoptysies*. — Elles se sont produites dans 4 cas sur 11. Ces hémoptysies ont éclaté 3 à 12 jours après l'injection sérique. En ce qui concerne l'observation IV, on peut objecter que le malade était également atteint de diphtérie et que cette dernière était capable, par son seul pouvoir, de provoquer la poussée tuberculeuse constatée. Le sujet de l'observation VIII a reçu en même temps que le sérum antitétanique, un traitement antirabique. Mais nous ne croyons pas que cette dernière objection puisse être retenue. Les réactions provoquées par le traitement antirabique n'ont en effet nullement la gravité de celles que déclenchent les sérums et on peut avec raison considérer ces injections comme extrêmement bénignes. Nos maîtres, MM. Courmont et Gardère, nous ont dit qu'ils ont fait eux-mêmes ou ont vu faire un grand nombre d'injections antirabiques et ils n'ont pas souvenir qu'elles aient déterminé des hémoptysies ou une tuberculose pulmonaire.

Mais ce qui fait surtout l'importance de ces hémoptysies, c'est moins leur apparition que le fait que dans trois cas, elles ont été suivies d'une évolution tuberculeuse. Les observations VIII, IX et X sont particulièrement impressionnantes parce que le crachement de sang ne pouvait pas avoir comme cause un autre facteur que le sérum. Et dans deux de ces trois cas, l'hémoptysie fut suivie d'une évolution tuberculeuse grave. Dans l'observation VIII, en même temps

que les hémoptysies qui durèrent une dizaine de jours, la température montait à 40° ; hémoptysies qui nécessitaient la création d'un pneumothorax, tandis que la radio décelait une infiltration parenchymateuse cléidohilaire gauche et une tramite à droite avec B.K. dans les crachats.

Le cas du malade de l'observation X n'est pas moins alarmant. Au 10° jour de l'injection sérique, hémoptysie moyenne avec température à 38°5 et une radiographie montrait une atteinte parenchymateuse du lobe supérieur gauche qui n'existait pas trois mois auparavant.

Parce qu'elles se sont produites à la période des accidents sériques, nous nous croyons donc autorisé à voir une relation entre ces 4 hémoptysies et la sérothérapie. La diphtérie peut être retenue dans une des observations comme cause adjuvante possible.

b) *Pleurésie*. — Une observation seulement, mais elle est fort impressionnante. C'est le 10° jour des accidents sériques, soit 18 jours après l'injection que cette pleurésie a subitement éclaté. Ces accidents remarquables par leur intensité sont survenus 8 jours après l'injection première. Ils sont accompagnés d'une poussée thermique importante (39°5-39) dont la durée a été de 8 jours. Après 24 heures d'apyrexie, la température remonte à 38°5 et les examens clinique et radiologique signalent l'éclosion brutale d'une nouvelle pleurésie.

c) *Tuberculose pulmonaire*. — Dans neuf cas sur onze observations, une évolution tuberculeuse a été cons-

tatée à la suite des injections. C'est là évidemment le point le plus intéressant et aussi le plus grave. Nous allons, d'une façon impartiale, examiner de près ces observations. Sont-ce là coïncidence fortuite ou conséquence inévitable ?

Une observation est d'abord à mettre à part, c'est l'observation IV, car elle est réellement complexe. Il s'agit d'un tuberculeux cavitaire et par surcroît atteint d'une angine à bacille de Loeffler. Ce qui est remarquable dans cette observation, c'est la précocité d'apparition de la poussée fébrile : 5 heures seulement après l'injection sérique. La température de 38°1 avant le sérum monte brusquement à 39°4. Et trois jours après, une hémoptysie se montre. Le 8^e jour après son entrée à l'hôpital, le malade meurt avec une énorme congestion des bases et des cavernes aux poumons, constatées à l'autopsie. La diphtérie aurait sans doute suffi à entraîner la mort si elle n'avait pas été traitée, soit par elle-même, soit par son action possible sur la tuberculose. Il est à remarquer que le sérum n'a pu le prolonger et combattre efficacement la complication diphtérique.

Quatre autres observations doivent être aussi examinées attentivement, car elles peuvent être critiquées. Ce sont les obs. V, VI, VII et XI.

L'obs. V est une diphtérie oculaire. Les effets du sérum ont été excellents. C'est au moment des accidents très tardifs (14 jours) que la fièvre a débuté ; c'est quelques jours plus tard que la tuberculose a été constatée. En toute bonne foi, nous ne pensons pas que la tuberculose ait été déclenchée par cette diph-

térie oculaire, assez bénigne, incapable de provoquer d'aussi graves désordres.

L'obs. XI concerne aussi le sérum antidiphtérique, mais il s'est agi d'une angine banale faussement diagnostiquée diphtérique. Dans ce cas, le sérum reste donc la seule cause occasionnelle de la toux et de l'expectoration ainsi que de la lobite en voie d'excavation qui peuvent être considérées comme les suites des accidents sériques.

Les obs. V et XI nous paraissent donc échapper à la critique.

Restent les observations VI et VII. Ce sont deux cas de tétanos guéris. Mais nous ignorons le rôle que pourrait jouer ici le tétanos. Bien qu'elles soient fort intéressantes, nous devons néanmoins considérer ces observations comme critiquables.

Nous retiendrons donc seulement, pour les discuter, les obs. I, II, V, VIII, X, XI, dans lesquelles la sérothérapie a pu être seule en cause dans le développement de la tuberculose pulmonaire.

Celle-ci a été constatée dans un délai assez court, à la suite de la sérothérapie : 15 jours à 2 mois dans 5 cas, 7 mois dans l'obs. II.

La filiation de cause à effet entre la sérothérapie et la tuberculose est établie par l'étude de la période intercalaire qui a séparé dans ces 6 observations la tuberculose de l'injection sérique.

Dans les obs. I, V, VIII, X, la fièvre, déclenchée au moment des accidents sériques s'est confondue sur la courbe avec la fièvre tuberculeuse qui a fait suite. Ce qui fait en somme que l'on ne peut savoir où com-

mence la tuberculose et où finissent les accidents sériques. Dans l'obs. V en particulier, après une véritable incubation, sont apparus les accidents sériques et la poussée évolutive et l'on est frappé par le parallélisme de ces deux séries d'accidents. L'éruption sérique, qui paraît banale, s'accompagne d'élévation thermique marquée. Les accidents cutanés disparaissent rapidement, mais l'état général reste atteint, la poussée thermique, contemporaine de l'éruption, paraissant d'abord suffisamment expliquée par celle-ci, ne descend plus et on assiste à l'évolution en 3 mois d'une tuberculose mortelle.

De pareilles constatations sont évidemment de la plus haute importance et plaident avec force contre une simple coïncidence.

Dans les obs. II et XI, la filiation n'est pas établie par la courbe thermique, mais elle l'est cependant nettement par l'atteinte grave de l'état général qui suit les accidents sériques. Asthénie, et 10 kilogr. d'amaigrissement progressif dans l'obs. II. Toux persistante, expectoration importante, constatation d'une lobite en voie d'excavation au bout de quelques semaines au premier examen pulmonaire que l'on pratique (obs. XI).

Si l'on songe que toutes ces observations concernent des malades dont la première atteinte de tuberculose était bénigne ou stabilisée, ou chez qui nous ne soupçonnons l'imprégnation tuberculeuse que par l'amaigrissement constaté quelques mois auparavant, on est obligé de conclure que l'injection sérique a pro-

voqué une poussée évolutive qui, sans elle, ne se serait produite que beaucoup plus tard ou ne se serait pas produite.

3° TABLEAU CLINIQUE DES POUSSÉES ÉVOLUTIVES CONSÉCUTIVES AUX INJECTIONS DE SÉRUM.

Il ressort de nos observations et de la discussion que nous venons d'en faire, que l'on peut tracer le tableau d'ensemble suivant de la « tuberculose sérique ».

1° La catégorie de malades la plus intéressante est constituée par ceux que la tuberculose a frappés d'une première atteinte pulmonaire et qui sans doute ne se sont pas stabilisés aussi bien que les apparences le pouvaient faire penser. La poussée post-sérique viendra montrer que la tuberculose n'est pas complètement éteinte.

2° Dans d'autres cas, il s'agit de tuberculeux méconnus et cela sans doute parce qu'ils n'ont pas été examinés ; ils ont maigri, ils sont asthénisés, mais ils mènent une vie normale. L'injection de sérum les surprend dans cet état et révèle la tuberculose.

3° Plus rarement, il s'agit de tuberculeux en pleine évolution qu'une diphtérie ou un tétanos obligent à traiter par le sérum.

L'injection sérique, qu'elle soit suivie ou non d'accidents cutanés et articulaires, provoque une poussée fébrile tantôt le lendemain, le plus souvent à la période classique des accidents sériques. La fièvre baisse peu de temps après (2 à 8 jours), mais la courbe demeure fébrile ; à la fièvre du sérum, la fièvre bacillaire

a succédé sans transition. Rarement la fièvre cède, mais l'asthénie vient dès le début mettre sur la voie du diagnostic ; elle se produit en général au moment ou au décours de la maladie sérique.

Dans les semaines qui suivent, le malade dont l'état général inquiète son entourage, est soumis à l'examen médical et la tuberculose est ainsi diagnostiquée quinze jours à deux mois après l'injection. Les formes observées sont en général sévères. Cependant, la cure hygiéno-diététique, le pneumothorax et les sels d'or y conservent leur efficacité.

Plus rarement, on aura vu l'injection sérique suivie d'une rechute de pleurésie ou d'une hémoptysie abortive.

4° L'AGGRAVATION DE LA TUBERCULOSE SE PRODUIT-ELLE FATALEMENT APRÈS LES INJECTIONS SÉRIQUES ?

Concetti (49) (de Rome), au Congrès de Moscou, en 1897, a rapporté trois cas de tuberculeux diphtériques traités par le sérum de Roux. Celui-ci n'a pas déterminé chez eux de poussées thermiques. L'auteur a ajouté que la température, un moment abaissée, s'est de nouveau élevée du fait de la tuberculose. Mais il ne nous dit pas si celle-ci a subi ou non une aggravation. René Petit (145), de son côté, a fait remarquer que le sérum antidiphtérique n'entraîne pas fatalement une poussée congestive dans tout terrain porteur de bacille de Koch. Il a vu que le sérum n'a pas déterminé d'influence fâcheuse chez deux enfants atteints de lésions paraissant cliniquement tuberculeuses. Fernand Du-

bois (66) a signalé quatre tuberculeux dont les lésions étaient en voie d'amélioration et chez lesquels les injections préventives de sérum n'ont amené ni poussée de tuberculose, ni perte de poids.

Nous aussi, nous connaissons des tuberculeux qui ont contracté la diphtérie et en ont parfaitement guéri, supportant l'injection sérique sans le moindre accident. En voici, entre autres, une observation inédite récente.

OBSERVATION XII

(Inédite)

D... Jeanne, 20 ans. Hémoptysies en septembre 1932, pour lesquelles elle a été hospitalisée. A cette date, elle était enceinte de deux mois, mais vu son état général peu satisfaisant, on a jugé prudent de provoquer l'avortement.

En janvier 1933. Accidents syphilitiques secondaires : plaques muqueuses dans la bouche. Cinq séries de traitement avec néo, cyanure et bismuth.

Le 24 mai 1933, elle reçut sa première piqûre de pneumothorax. Disparition consécutive des bacilles de Koch dans les crachats, mais pas de reprise de poids.

En avril 1934, angine diphtérique ; 70 cc. de sérum. Huit jours plus tard, urticaire sur les bras et les jambes et qui a duré huit jours, mais pas d'ascension thermique, ni d'arthralgie.

Après la diphtérie et après la sérothérapie, aucune modification de son état, ni aggravation, ni amélioration.

Nous sommes en présence ici d'une tuberculeuse doublée d'une syphilitique, chez qui on a pratiqué l'opération du pneumothorax. C'est un cas réellement complexe. Il serait intéressant de déterminer

la part exacte qui revient à chacun de ces facteurs dans le rôle de « *frein* » qu'ils ont opposé au « *coup de fouet* » que le sérum aurait pu déclencher chez cette malade. Mais des renseignements sur ce point nous manquent. Nous posons donc seulement la question sans tenter de la résoudre.

Il n'y a pas de rapports constants entre la gravité des accidents sériques cutanés ou articulaires et l'évolution de la tuberculose.

Paul Courmont (56) a publié trois cas de rhumatisme tuberculeux avec lésions cicatricielles des sommets, dans lesquels des accidents extrêmement intenses furent provoqués par des injections (rectale, puis sous-cutanées) de sérum de Marmorek, avec grosses réactions articulaires sans qu'il y ait eu la moindre réactivation des lésions du sommet. Il est vrai que ce sérum était antituberculeux : dans ce mémoire, cet auteur discute la pathogénie des accidents sériques et la réaction spéciale des articulations malades.

Quoi qu'il en soit, nous croyons rester fidèle à la réalité clinique en affirmant que certains tuberculeux supportent fort bien la sérothérapie. Il semble donc, en résumé, que l'injection sérique ne provoque pas fatalement une poussée évolutive chez tous les porteurs de lésions tuberculeuses.

5° LE SÉRUM ABSORBÉ PAR VOIE RECTALE A-T-IL UNE ACTION NOCIVE CHEZ LES TUBERCULEUX ?

Bien qu'on dise que, par voie rectale, les sérums sont inoffensifs (Besredka), on peut voir cependant

chez certains tuberculeux survenir des accidents anaphylactiques après l'administration intra-rectale de sérum thérapeutique.

Arloing et Dumarest (2) ont rapporté un cas d'accidents graves. Il s'agissait d'une tuberculeuse soumise au traitement par le sérum de Marmorek. Le matin, on lui fit une injection rectale de 5 cc. de ce sérum. L'après-midi, le thermomètre atteignit 40°, avec céphalée violente, vertiges, sueurs profuses. Deux nouveaux lavements donnés à un jour d'intervalle furent également suivis d'une forte hyperthermie à 40°.

Rénon (151) a aussi signalé des cas analogues.

Paul Courmont (56) a constaté que le sérum donné par voie rectale 48 heures avant la première injection cutanée de sérum antituberculeux de Marmorek, n'a aucun effet prophylactique. Dans trois cas de rhumatisme tuberculeux, il a vu qu'une injection rectale préalable n'a pas empêché les accidents sériques qui furent sévères.

Sur ce point, les recherches de Léon Bernard, Debré et Paraf (24) ont apporté quelques nouveaux éclaircissements. Chez 17 sujets sur 33, ils ont noté la présence du sérum équin dans le sang après lavement. Ces auteurs croient que si ce passage du sérum hétérogène dans la circulation n'a pas été constaté avec une plus grande fréquence, c'est parce que la recherche n'a pas toujours été faite au moment le plus favorable et parce que ce passage paraît être de courte durée.

Nous ne connaissons pas de cas d'aggravation de la tuberculose par les injections rectales.

Mais tout ceci est peu important pour la pratique courante. Le sérum absorbé par la bouche — cette dernière voie étant très fréquemment employée — doit retenir plus longuement notre attention.

6° LE SÉRUM ABSORBÉ PAR VOIE BUCCALE EST-IL SANS DANGER POUR LES TUBERCULEUX ?

Pour envisager toutes les faces du problème, il est tout à fait naturel que nous nous posions cette question. On sait que, d'une façon générale, le sérum absorbé *per os* n'est pas suivi de sa pénétration en nature dans la circulation, pénétration nécessaire à la production des accidents sériques.

Il est à noter toutefois que Léon Bernard, Debré et Paraf (22) ont vu que, chez l'homme, après l'ingestion de viande crue, il passe dans la circulation générale, d'une façon très fréquente et probablement constante, des albumines étrangères. Ce passage est très précoce après le repas, et la présence de ces albumines dans le sang est très éphémère et minime. Charles Richet et Lassablière, en étudiant chez le chien la leucocytose digestive après ingestion de viande crue et de viande cuite constatent une différence considérable: « Le travail digestif, disent-ils, étant sensiblement le même pour la viande cuite et la viande crue, il s'ensuit que ce n'est pas la digestion même qui produit la leucocytose digestive, mais la présence des albumines étrangères. »

Les modifications chimiques que subissent les composants du sérum par les sécrétions gastriques, pan-

créatiques et intestinales, d'une part ; l'obstacle à leur pénétration, sans être entièrement transformés, dans la circulation générale, obstacle formé par la barrière des cellules de la muqueuse du grêle et du parenchyme hépatique d'autre part, font que le sérum ne puisse produire « l'état anaphylactique ».

Mais on conçoit aisément que la perméabilité aux albuminoïdes non parvenus au dernier stade de la désintégration (acides aminés) soit possible dès que, pour une cause quelconque, le tube digestif présente une défaillance de son action normale et par suite n'est plus apte à remplir son rôle de « transformateur ».

Les bienfaits apportés par le sérum de cheval pris par la voie buccale ne donnent lieu aujourd'hui à aucune contestation. Il ne se passe pas de jours où le phthisiologue n'en prescrive à ses malades. C'est un fait acquis que ces derniers en absorbent sans dommage, et ce serait de mauvaise foi de notre part que de vouloir en disconvenir. Le hasard de la clinique nous a permis toutefois d'observer un cas que nous croyons assez intéressant pour être reproduit.

OBSERVATION XIII

(Publiée par MM. P. COURMONT. H. GARDÈRE
et Mlle DELAYE) (61).

M... Pierre, 30 ans, est soigné au Perron, à la salle Sainte-Jeanne, pour une tuberculose fibro-caséuse du lobe supérieur gauche, avec une ulcération radioscopique. Des signes de cortico-pleurite à droite.

Le 24 février 1934. — Le malade a eu quelques jours de diarrhée facilement coupée par une potion.

A l'examen, gros foie non induré.

A la palpation, l'ensemble du ventre est douloureux mais peu. L'impression est celle d'une réaction péritonéale, peut-être causée par des ulcérations intestinales en voie de formation.

Le 10 mars 1934. — Sous l'influence du traitement laudanum et carbonate de bismuth, la diarrhée a disparu et est même remplacée par de la constipation, mais sont apparus des troubles dyspeptiques observés après le repas: deux heures après, il y a sensation de plénitude et d'acidité ; pas de véritables douleurs.

A l'examen, on trouve une douleur très nette à la palpation dans la région iléo-cœcale. La zone épigastrique n'est pas douloureuse, il y a simplement une douleur à la pression de la zone vésiculaire.

Conclusion. — Il s'agit d'un spasme pylorique chez un malade qui doit présenter des ulcérations iléo-cœcales.

B.K. + dans les crachats.

Depuis le 10 mars 1934, le malade prend deux flacons de sérum de cheval par jour. La température depuis son entrée est élevée, entre 38° et 39°.

A partir du 16 mars, on lui fait tous les deux jours, comme recalcifant, une piqûre de calcium Sandoz par voie intraveineuse.

Le 19 mars. — Piqûre de calcium le matin et le soir, trentième flacon de sérum de cheval.

Au milieu de la nuit, le malade est en proie à une démanaison intolérable et sur tout son corps apparaissent des plaques urticariens. Pas d'arthralgies. La température, de 38°4 la veille et 39°1 l'avant-veille, remonte brusquement à 39°1 le 20 au matin pour redescendre à 37°8 le soir.

Dès l'apparition de ces accidents, on supprime le sérum de cheval et on continue les injections de calcium. Le prurit et l'urticaire s'éteignent en trois jours mais l'état général reste

grave. L'hyperthermie persiste et présente de grandes oscillations ayant pour limites extrêmes 36°6 et 39°9, et ceci jusqu'au décès du malade.

Le 8 avril. — Le malade succombe à 11 heures.

Autopsie. — Quelques adhérences de la plèvre à la paroi, aux deux sommets. Mais à l'abdomen on trouve de nombreuses granulations sur tout le mésentère. Spécialement, de gros nodules tuberculeux au niveau de la région iléo-cœcale formant un gros bloc. On découvre quelques ulcérations à l'ouverture sur l'intestin.

Cette observation nous paraît bien instructive. Nous avons pu suivre pas à pas ce malade. Nous avons assisté à l'évolution de sa tuberculose et à l'apparition de ses ulcérations intestinales. Ce malade étant déjà gravement atteint, les lésions pulmonaires dont il était porteur étaient capables, vu leur importance, de provoquer sa mort. Mais ce qui est non moins troublant, c'est le parallélisme frappant entre l'apparition des accidents cutanés et celle des oscillations thermiques qui ne devaient alors plus céder jusqu'à la terminaison fatale. Quelle que soit l'interprétation que l'on voudrait donner à ces accidents, nous avons l'impression, quant à nous, que le sérum par voie gastro-intestinale chez de tels malades qui ont un mauvais appareil digestif, peut leur faire beaucoup plus de mal que de bien. Le sérum équin *per os* nous apparaît donc, d'après ce cas, nettement contre-indiqué chez les tuberculeux dont les troubles dyspeptiques permettent de soupçonner l'existence des lésions intestinales déjà constituées ou en voie de formation.

Le cas suivant est dû à MM. Garin, Imbert et Rousset. (*Lyon Médical*, 1926.)

Il s'agit d'un tuberculeux qui, en 1923, à la suite d'une seule injection d'hémostyl, a présenté un érythème localisé au lieu de la piqûre, chez lequel une injection sous-cutanée du même produit a déterminé une nouvelle éruption, toujours locale mais plus accentuée en 1924.

Enfin, dernièrement, au cours d'une série d'hémoptyxies où nous lui fîmes absorber par voie buccale, du sérum de cheval à la dose de 5 ampoules par jour, il présenta au bout de huit jours de traitement une céphalée intense, un prurit intolérable et un érythème généralisé, en certain points d'allure urticarienne, ayant ailleurs un aspect nouveau : nodosités rouges ayant la grosseur de graines de raisins.

Dès lors, chaque ingestion de sérum fut suivi des mêmes effets. Nous avons tenté de désensibiliser le malade suivant la méthode habituelle ; nous dûmes bientôt y renoncer ; les doses les plus minimales, 1/10^e et même 1/100^e de goutte par voie sous-cutanée, dermique et même buccale, provoquant une crise d'urticaire.

Cette sensibilisation de l'organisme avait été telle que pendant deux mois, le moindre écart de régime déterminait l'apparition de l'érythème et de prurit, si désagréable pour le malade que nous avons pratiqué un traitement par l'auto-hémothérapie et par des cachets de peptone, mais le tout sans résultat.

Ce n'est que plus tard que disparurent ces phénomènes, en dehors de toute nouvelle thérapeutique.

De l'étude de cette observation, par ailleurs très intéressante, découlent ces deux remarques :

1° Ce malade a reçu quelque temps auparavant des injections de sérum de cheval (Hémostyl). Il a donc été sensibilisé par ces injections préparantes.

2° Ce cas est tout à fait assimilable aux cas banaux d'intolérance alimentaire assez fréquents.

CHAPITRE IV

Etiologie

A. - Fréquence des accidents

Il est bien difficile, à l'heure actuelle, de donner un chiffre. Ce problème, comme tant d'autres, échappe à une évaluation numérique et l'on comprend aisément pourquoi. Si les cas d'accidents sont publiés, ceux qui n'en comportent pas ne le sont pas, la plupart du temps. Les quelques observations que nous avons rapportées ayant trait aux cas d'injection sérique non suivie de poussées tuberculeuses, nous montrent tout simplement que l'influence du sérum équin sur cette maladie n'est pas constante. Elles ne nous permettent nullement de tirer des conclusions sur la proportion des cas d'aggravation parmi les tuberculeux traités.

B. - Rôle et importance des divers facteurs étiologiques

1° LE SUJET INJECTÉ. — Dans la presque totalité de nos observations, les sujets ont présenté quelque temps auparavant des manifestations diverses de tuberculose, manifestations reconnues et traitées. D'autres

sujets, par contre, s'ils n'ont pas été examinés avant l'injection sérique, révélaient à l'interrogatoire qu'ils avaient des symptômes de tuberculose discrète en évolution dont ils ignoraient l'existence.

Il résulte de toutes ces considérations, un fait indiscutable : la sérothérapie est incapable de déclencher une tuberculose pulmonaire chez les sujets qui sont indemnes. D'autre part, l'enquête que nous avons poursuivie sur un grand nombre de tuberculeux pulmonaires, tant au Sanatorium du Perron qu'à l'hôpital de Grange-Blanche, nous a appris que certains d'entre eux avaient, plusieurs années auparavant, subi des injections sériques sans accidents graves. La plupart, à cette date, étaient certainement porteurs de ganglions tuberculeux contractés dès l'enfance, au contact des parents. On sait, surtout depuis le travail récent de Ghon et Kudlich (80) que la tuberculose de l'adulte représente « un lied chanté dès le berceau par un candidat à la phtisie ». Autrement dit, « la majorité des cas de tuberculose de l'adulte est sous la dépendance d'une contamination ancienne, réalisée durant l'enfance ou l'adolescence et réveillée ultérieurement sous l'influence des facteurs pathologiques et sociaux ». (Péhu et Dufourt) (144). C'est donc pour nous un fait bien établi que les injections sériques ne sont pas, chez les simples porteurs de ganglions, susceptibles de créer la tuberculose pulmonaire et de transformer la « *tuberculose infection* » en « *tuberculose maladie* », même chez ceux qui, dans un avenir plus ou moins prochain, pourraient devenir, pour une raison quelconque, des tuberculeux pulmonaires.

D'ailleurs, comme nous l'avons déjà montré, l'aggravation de la tuberculose ne se produit pas fatalement après les injections sériques. Les expériences de Besredka et de Bronfenbrenner (26), d'autre part, nous ont révélé que les cobayes tuberculeux parvenus à un certain stade de leur maladie, n'étaient pas sensibles à l'épreuve du sérum. Il semble donc, de ces constatations cliniques et expérimentales, qu'à un moment donné qu'il nous est impossible de préciser, l'organisme tuberculeux présente une résistance particulière aux réactions sériques dont il ne subit pas les fâcheux contre-coups.

De toutes ces considérations se dégagent nettement deux ordres de faits :

1° *La sérothérapie est incapable de déclencher une tuberculose pulmonaire chez les sujets qui en sont exempts ;*

2° *Elle ne provoque pas nécessairement une aggravation chez tous les tuberculeux.*

2° LE SÉRUM. — Nous aborderons maintenant l'étude des sérums employés. Il y a lieu d'envisager successivement la nature, les doses et les voies d'introduction de cet important facteur étiologique, générateur des accidents que nous avons décrits.

a) *Nature.*

Par le hasard des circonstances, les sérums employés sont de nature diverse : antitétanique 6 fois ; antidiphthérique 12 fois ; anticolibacillaire 1 fois. Les

sérums antitétanique et antidiphtérique sont les plus souvent cités, mais, croyons-nous, cela est dû uniquement à la fréquence des affections contre lesquelles ils sont dirigés. Il nous paraît donc être autorisé d'affirmer que la question de la spécificité du sérum ne doit pas être posée. D'ailleurs, le sérum de cheval normal, comme nous le verrons, suffit à aggraver la tuberculose expérimentale du cobaye.

b) *Dose.*

Dans la genèse des accidents sériques, le facteur dose a soulevé des divergences de vues. Behring espérait diminuer les accidents en diminuant la dose. C'était dans cet esprit qu'il a tenté de concentrer son sérum. Moser, de son côté, avec des observations à l'appui, montrait que les enfants pouvaient supporter sans le moindre dommage les doses fortes. « Les grosses doses employées d'emblée, dit Paul Courmont (54), ont le minimum d'inconvénient. » D'autres auteurs, par contre, pensent que la question dose n'était pour rien dans l'étiologie des accidents sériques (Rauchfus, Escherich, Péhu). Plus récemment, Laplace (111) ne croit pas que la sérothérapie puisse nuire aux tuberculeux : « Le danger des injections préventives de sérum chez les tuberculeux, dit-il, est plus théorique que réel. » Fernand Dubois (66) avance aussi que « ce danger n'existe qu'avec les doses curatives ». Mais nos observations ne militent pas en faveur de la manière de voir de ces deux derniers auteurs. Elles nous permettent par contre de conclure que les poussées con-

gestives ne sont nullement l'apanage exclusif des quantités massives. Beaucoup de nos malades n'ont reçu que des injections à titre préventif. Dans nos expériences, les cobayes ont été éprouvés avec des doses relativement infimes. Nous avons vu aussi que les énormes quantités de sérum ne mettent pas toujours le malade à l'abri des accidents inquiétants. La cause qui favorise l'apparition de ceux-ci, nous semble-t-il, réside moins en la quantité de sérum injecté qu'en la « qualité » du sujet.

c) *Voies d'introduction.*

Les accidents, dans la plupart de nos observations, succèdent aux injections sous-cutanées et intra-musculaires. Le sérum par voie buccale peut, dans quelques rares cas, être générateur d'accidents quand le malade présente des ulcérations intestinales tuberculeuses.

CHAPITRE V

Etude expérimentale

Pour appuyer ces faits cliniques et tâcher d'en préciser la pathogénie, avec nos maîtres, nous avons voulu vérifier si le sérum de cheval aggrave la tuberculose expérimentale du *cobaye*.

Mais nous avons pensé qu'il ne suffisait pas de traiter un lot de cobayes tuberculeux par le sérum de cheval et de comparer la gravité de la tuberculose à celle d'un lot qui n'aurait pas reçu de sérum (exp. de Jousset) (104). La tuberculose expérimentale du cobaye, en effet, est toujours grave avec un bacille virulent ; la comparaison des deux lots plus ou moins tuberculeux ne fournit souvent que des éléments manquant de précision nécessaire et ces expériences restent discutables, car tous les animaux sont dans ce cas tuberculisés avec toute la variabilité bien connue des lésions.

Il fallait obtenir des résultats indiscutables avec une expérience où les cobayes inoculés ne se tuberculisent pas s'ils n'ont pas reçu en outre du sérum.

C'est pourquoi nous avons utilisé un bacille peu virulent, obtenu par culture du liquide pleural ne tuberculisant le cobaye qu'à dose élevée : environ 4.000

bacilles sont nécessaires. Deux séries de cobayes ont été inoculés avec ce bacille. Dans chaque série, une partie des cobayes a reçu des doses tuberculisantes de plus de 4.000 bacilles ; les autres ont reçu des doses plus faibles, non tuberculisantes.

Dans une série, les cobayes ont reçu respectivement un demi-centimètre cube de sérum de cheval frais, en même temps que les bacilles. L'autre a servi de série-témoin et les animaux n'ont pas reçu de sérum.

I. - 1^{re} Expérience

Une première expérience a porté sur deux séries de dix cobayes. Dans la série-témoin, les animaux qui avaient reçu plus de 4.000 bacilles, sont devenus tuberculeux ; les autres, par contre, étaient indemnes à l'autopsie. Dans la série qui avait reçu du sérum mélangé aux bacilles, *tous les cobayes* se révélèrent tuberculeux à l'autopsie.

Tableau-résumé de la 1^{re} Expérience

<i>Doses de bacilles</i>	<i>Cobayes ayant reçu du sérum (1/2 cc.) mélangé aux bacilles</i>	<i>Cobayes-témoins</i>
100 BK.	Cob. 1. — Tuberculeux.	Cob. 2. — <i>Normal.</i>
100 BK.	Cob. 3. — Pas de tuberculose. Mort d'infection banale.	Cob. 4. — <i>Normal.</i>
500 BK.	Cob. 5. — Tuberculeux.	Cob. 6. — <i>Normal.</i>
500 BK.	Cob. 7. — Tuberculeux.	Cob. 8. — <i>Normal.</i>
1.000 BK.	Cob. 9. — Tuberculeux.	Cob. 10. — <i>Mort. Pas de lésions apparentes.</i> <i>Frottis :</i> <i>Rote. — BK. = 0.</i> <i>Foie. — BK. = 0.</i>
1.000 BK.	Cob. 11. — Tuberculeux	Cob. 12. — <i>Normal.</i>
2.000 BK.	Cob. 13. — Tuberculeux.	Cob. 14. — <i>Normal.</i>
2.000 BK.	Cob. 15. — Tuberculeux.	Cob. 16. — <i>Mort un mois après. Pas de tuberculose. Cobaye très maigre.</i>
5.000 BK.	Cob. 17. — Tuberculeux.	Cob. 18. — Tuberculeux.
5.000 BK.	Cob. 19. — Tuberculeux.	Cob. 20. — <i>Mort un mois et demi après. Pas de tuberculose.</i>

II. - 2^e Expérience

Dans une deuxième expérience, on a procédé de la même manière, mais les cobayes inoculés avec bacilles et sérum recevaient les bacilles à une patte et le sérum à l'autre patte. L'autopsie des témoins donna les mêmes résultats que dans la précédente expérience : au-dessous de 4.000 bacilles inoculés, pas de tuberculose. Dans le lot qui avait reçu du sérum, les cobayes inoculés avec 2.000 et même avec 400 bacilles, étaient tuberculeux.

Tableau-résumé de la 2^m expérience

<i>Doses de bacilles</i>	<i>Cobayes injectés avec du sé- rum (1/2 cc.) à une patte et des bacilles à l'autre patte.</i>	<i>Cobayes-témoins</i>
100 BK.	Cob. 81. — <i>Normal.</i>	Cob. 91. — <i>Normal.</i>
100 BK.	Cob. 82. — <i>Normal.</i>	Cob. 92. — <i>Normal.</i>
200 BK.	Cob. 83. — <i>Normal.</i>	Cob. 93. — <i>Normal.</i>
200 BK.	Cob. 84. — <i>Normal.</i>	Cob. 94. — <i>Normal.</i>
400 BK.	Cob. 85. — <i>Normal.</i>	Cob. 95. — <i>Normal.</i>
400 BK.	Cob. 86. — Ganglions ca- séeux.	Cob. 96. — <i>Normal.</i>
2.000 BK.	Cob. 87. — Ganglions ca- séeux. Tubercules de la rate et quelques-uns au foie.	Cob. 97. — <i>Normal.</i>
4.000 BK.	Cob. 88. — Tuberculose gé- néralisée. Mort rapide.	Cob. 98. — Ganglions caséeux.
4.000 BK.	Cob. 89. — Ganglions tra- chéo-bronchiques caséeux.	Cob. 99. — Ganglions caséeux et quelques granulations à la rate.
8.000 BK.	Cob. 90. — Ganglions ca- séeux.	Cob. 100. — Gan- glions caséeux.

La conclusion de ces deux expériences est donc nette : l'injection simultanée de sérum rend possible la tuberculisation du cobaye avec des doses de bacilles peu virulents qui, normalement, ne le tuberculisent pas.

Ces deux expériences simples, bien que d'une réalisation délicate, nous paraissent, en raison même de leur simplicité, échapper à peu près à la critique. Elles cadrent remarquablement avec ce que la clinique nous a montré. Elles disent, comme les observations humaines, que l'injection sous-cutanée de sérum équin favorise de manière dangereuse le développement de la tuberculose si l'organisme contient un nombre suffisant de germes.

CHAPITRE VI

Pathogénie de la poussée évolutive Post-Sérothérapique

Nous laisserons de côté la pathogénie des accidents sériques qui, en plus d'un point, reste encore obscure, malgré la théorie du Biotropisme — d'ailleurs encore fort discutée — invoquée tout récemment par Norbert Schliesser (138) comme susceptible d'expliquer les accidents tardifs et les localisations anormales de la maladie sérique.

Nous n'avons ici en vue que de la poussée évolutive post-sérothérapique dont nous tâcherons de préciser le mécanisme pathogénique.

Le rôle de l'antitoxine peut être considéré comme nul dans la détermination de ces poussées évolutives, car nous avons vu, dans nos expériences, que le sérum de cheval normal a suffi à déclencher la tuberculose expérimentale du cobaye. Le sérum doit donc ses propriétés nocives à sa seule qualité de sérum hétérogène, de complexe colloïdal étranger à l'organisme.

I° - Mode d'action du Sérum sur l'organisme tuberculeux (Homme ou cobaye)

On sait que l'équilibre colloïdal des humeurs des tuberculeux, parce qu'instable, est très sensible à l'action de plusieurs agents chimiques et physiques.

Chez l'HOMME TUBERCULEUX, on peut donc invoquer l'action d'un *choc protéique* dû au sérum, qu'il s'agisse d'un véritable choc ou d'une réaction sérique tardive.

Le choc, en effet, est bien capable de provoquer une aggravation de la tuberculose, témoin le fait suivant, rapporté par Milian (129). Ayant voulu faire bénéficier de la protéinothérapie un tabétique qui trouvait trop lents les effets de l'arsénobenzol, cet auteur lui injecta sous la peau 0 gr. 50 de peptone. Cette injection n'a pas amené de choc grave, mais le lendemain, le malade était pris de toux avec ronchus dans la poitrine et fièvre oscillant de 37°5 à 39°. La radiographie montra une lésion pleurale ancienne du sommet droit. Au bout d'une quinzaine de jours, une pleurésie ayant tous les caractères de la pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse se déclara.

En clinique, nous avons vu aussi que souvent la tuberculose paraissait sortir de son sommeil juste au moment de la maladie sérique. Cette dernière ne nous semble donc pas étrangère à l'éclosion de la poussée évolutive ; l'hypotension, « le déséquilibre sanguin total » qu'elle provoque pourraient être néfastes à un sujet déjà fortement déprimé, le plus souvent hypotendu.

En fait, on observe les deux cas : aggravation immédiate ou rapide (comme la tuberculine), ou bien aggravation au moment des accidents sériques tardifs. Parfois, l'aggravation ne se révèle que bien plus tardivement encore, mais il est probable que le processus intime d'exaltation de la tuberculose s'est produit assez vite (comme dans les deux premiers cas) même s'il ne se manifeste que plus tard.

Chez le COBAYE DÉJÀ TUBERCULEUX, à qui on injecte du sérum de cheval, il est probable que la pathogénie de l'aggravation est de même nature.

Il faut remarquer cependant que le cobaye *normal*, injecté *une seule fois* avec du sérum, ne présente jamais les accidents de choc ou les accidents sériques tardifs qu'on peut observer chez l'homme.

Le cobaye normal supporte, sans aucune réaction apparente, des doses de sérum bien supérieures à celles de nos expériences ($1/2$ centimètre cube), et la dose toxique d'une seule injection de sérum est relativement élevée chez cet animal.

Le mode d'action du sérum semble donc différer à ce point de vue, au moins en apparence, chez l'homme et le cobaye tuberculeux, bien que le résultat d'aggravation soit le même.

Mais, en somme, on peut considérer l'action du sérum chez un tuberculeux (homme ou cobaye) comme analogue à celle de la tuberculine ou de nombreuses substances fébrigènes chez le tuberculeux. La tuberculose sensibilise, prépare le tuberculeux à l'action de toute une série de substances, dont les protéines hétérologues et, notamment, le sérum de cheval.

On sait que même de simples injections d'eau salée peuvent provoquer la fièvre chez les tuberculeux. Sirot (de Bône (181) croyait pouvoir affirmer que le sérum artificiel pouvait déceler la tuberculose viscérale chez l'homme comme la tuberculine de Koch. Il l'a même conseillé comme moyen de diagnostic. Les expériences de Terre (de Dijon) (175) ont montré d'autre part que l'hyperthermie provoquée chez les cobayes tuberculeux était notable et constante. Hutinel (95) a observé des fluxions pérituberculeuses, des aggravations bien nettes de la tuberculose dont une méningite chez des enfants atteints d'entérite, à qui il injectait du sérum de Hayem (eau salée).

Ici, il ne s'agit plus ni de toxines, ni de protéines sériques, mais de simples solutions de cristalloïdes, dont l'injection produit un déséquilibre humoral chez les tuberculeux.

Max Matther (127) a constaté aussi des poussées fébriles beaucoup plus fortes chez les tuberculeux que chez les sujets sains, avec des injections sous-cutanées des solutions de deutéro-albumoses, d'hétéro-albumoses et de peptone.

2° - Mode d'action du Sérum injecté en même temps que les bacilles à l'organisme sain (cobaye)

Quoi qu'il en soit des faits et des explications que nous avons envisagés, ils concernent des cobayes ou des hommes déjà tuberculisés.

Ces réflexions s'appliquent aux expériences dans lesquelles le sérum est injecté à des cobayes déjà tuberculeux.

Mais pour nos expériences, où le sérum n'est toujours injecté *qu'une seule fois*, mais *en même temps* que les bacilles, c'est-à-dire avant la tuberculisation, l'explication est plus difficile. La dose de sérum est ici encore très minime ($1/2$ centimètre cube), non toxique en apparence, ne produisant chez le cobaye normal ni choc, ni réaction sérique, et le cobaye n'est pas encore tuberculeux, puisque inoculé de bacilles en même temps que de sérum.

Faudrait-il admettre que le sérum exalte la virulence des bacilles (au lieu d'agir sur le terrain) ?

La modalité d'une de nos expériences semblerait l'indiquer : lorsque le sérum est mélangé aux bacilles inoculés, le nombre des cobayes tuberculeux est plus grand que lorsque sérum et bacilles sont injectés en même temps, mais en des points éloignés de l'organisme (pattes opposées de l'animal).

Nous ne pensons pas cependant que cette explication soit valable. L'exaltation de virulence des bacilles par un tel procédé semble peu vraisemblable. D'autre part, le sérum de cheval est bactéricide à la longue pour les bacilles auxquels on le mélange (P. Courmont et H. Gardère) ; il serait paradoxal que ce sérum puisse avoir d'abord une action inverse.

Il est plus probable que l'effet favorisant du sérum équin (dans nos expériences) s'exerce par une action sur l'organisme. Cette action est plus facile à comprendre chez l'homme ou l'animal tuberculeux, par analogie avec l'action chez eux de la tuberculine ou des protéines hétérologues.

Elle est bien plus mystérieuse dans nos expériences d'injection simultanée de sérum et de bacilles.

On peut admettre un processus de même ordre sur l'organisme sain du cobaye, soit par des effets vasodilatateurs, soit par une action directe sur les éléments interstitiels et lymphatiques du cobaye. Dans les deux cas, on s'explique que le sérum injecté au point d'inoculation des bacilles et avec eux favorise le processus local de tuberculisation, et ait une action plus intense que s'il est inoculé à l'autre patte.

Conclusions

Les faits que nous venons d'exposer nous permettent de tirer ces conclusions générales :

1° La maladie sérique des tuberculeux est caractérisée par la rareté relative des accidents cutanés qui, lorsqu'ils se produisent, sont banaux et disparaissent en peu de temps. Par contre, la poussée thermique est remarquable par sa constance, son intensité et sa durée.

2° Les faits expérimentaux de MM. Courmont et Gardère montrent que l'injection sous-cutanée du sérum équin rend le cobaye tuberculisable par de plus faibles doses de bacilles de Koch peu virulents.

En clinique, on observe après l'injection de sérum sous la peau chez les tuberculeux, des poussées évolutives.

3° La filiation entre l'injection sérique et la poussée pulmonaire évolutive est établie par l'observation des faits qui interviennent dans la période intercalaire entre l'injection sérique et la poussée évolutive.

On voit en effet la fièvre déclenchée par l'injection sérique se confondre sur la courbe avec celle de la poussée évolutive. On voit après ces mêmes injections sériques, apparaître l'amaigrissement et les troubles de l'état général auxquels succède l'évolution pulmonaire.

4° L'injection sérique ne paraît pas pouvoir créer une tuberculose pulmonaire chez les sujets atteints seulement d'infection ganglionnaire. Ce sont surtout les tuberculeux pulmonaires dont les lésions sont mal éteintes, qui sont susceptibles de faire une poussée évolutive après l'injection sérique.

5° Les divers sérums thérapeutiques et le sérum normal de cheval paraissent avoir les mêmes effets chez les tuberculeux. C'est la nature hétérologue du sérum qui est en cause.

6° L'aggravation de la tuberculose pulmonaire après les injections paraît fréquente, mais non fatale dans tous les cas. Certains tuberculeux supportent très bien les injections sériques.

7° Il est actuellement impossible de déterminer dans quelle proportion de cas, les injections sériques provoquent des évolutions pulmonaires. Cette notion serait primordiale pour déterminer dans quel cas il vaut mieux courir le risque de l'abstention de la sérothérapie préventive. Jusqu'à plus ample informé, nous croyons qu'il vaut mieux s'abstenir de sérothérapie préventive chez les tuberculeux et qu'il faut examiner au point de vue pulmonaire les sujets auxquels

on pratique la sérothérapie préventive pour ne pas s'exposer aux risques graves d'injecter du sérum à un tuberculeux pulmonaire latent ou au début.

En somme, il faut peser avec grand soin les dangers d'une injection préventive de sérum chez un tuberculeux, en comparaison avec l'urgence et la nécessité de ce traitement prophylactique.

Par exemple, pour une plaie probablement tétanigène, on pourra se déterminer à l'injection sérique ; d'autres fois, pour une plaie insignifiante, on pourra la refuser. Tout cela est affaire de sens clinique.

8° La sérothérapie curative, en particulier dans les cas de diphtérie et de tétanos, nous paraît devoir être utilisée, même chez les tuberculeux.

9° En tout cas, les injections de sérum de cheval comme traitement des hémoptysies ne doivent pas être pratiquées (Paul Courmont).

10° Le sérum de cheval normal, administré par voie buccale, est bien toléré par les tuberculeux et a une action bienfaisante, mais il faut s'en abstenir chez les malades atteints de tuberculose intestinale.

Vu :

LE DOYEN,
Jean LÉPINE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
Paul COURMONT.

Vu et permis d'imprimer :

LYON, le 28 Novembre 1934.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.

Bibliographie

1. ARDIN-DELTEIL et CARRIEU (de Montpellier). — Injection de sérum artificiel chez les tuberculeux. *IV^e Congrès de Médecine*, 1898.
2. ARLOING (F.). et DUMAREST. — Les accidents aigus de la sérothérapie antituberculeuse. *Soc. d'ét. scient. sur la tuberc.*, mars 1909.
3. ARLOING (F.), DUFOURT (A.). et LANGERON (L.). — Colloïdo-clasothérapie expérimentale. Influence curatrice du choc séro-anaphylactique sur l'infection pyocyanique du cobaye. *Lyon Médical*, 25 juin 1921, n° 12, p. 562. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, séance du 8 mars 1921. *Bull. Acad. Médecine*, 22 févr. 1921, p. 240.
4. ARLOING, DUFOURT et LANGERON. — Nouvelles recherches sur l'influence du choc anaphylactique dans les infections expérimentales. *Bull. Acad. Médec.*, 1921, 29 nov., p. 306.
5. ARLOING et LANGERON. — Les chocs en pathologie et en expérimentation ; considérations sur les phénomènes de déséquilibre brusque vago-sympathique. *Journ. Médec. de Lyon*, 5 juillet 1923, p. 385.
6. — Essais sur la vaccination protéinique antiinfectieuse polyvalente préventive. Effets des substances protéiques banales sur l'état d'immunité ou d'hyperréceptivité dans les infections expérimentales. *Bull. Acad. Méd.*, 24 avril 1923, p. 453, et 19 juin 1923, p. 658.

7. — Choc anaphylactique expérimentale par voie respiratoire. *Bull. Acad. Médec.*, 6 juin 1922, p. 604.
8. ARLOING, LANGERON et BESNOIT. — Anaphylaxie respiratoire expérimentale. Influence localisatrice des lésions tuberculeuses pulmonaires sur les accidents anaphylactiques du cobaye. *Bull. Acad. Médec.*, 17 octobre 1922, p. 138.
9. BABONNEIX. — Vaccination antityphoïdique. *Vie Médicale*, février 1932.
10. — Pseudo-tabès consécutif à une injection de sérum antistreptococcique. *Gazette des Hôpitaux*, 17-19 juin 1924.
11. BAGINSKY. — Die serumtherapie der Diphtherie nach Beobachtungen im Kaiser und Kaiserin Friederich Kinderkrankenhaus in Berlin (Chapitre X). Berlin, 1895.
12. BARBIER. — Quelques causes de mort dans la diphtérie. *Soc. de Pédiatrie*, 17 juin 1902.
13. — Statistique des années 1904, 1905, 1906, 1907 au Pavillon Pasteur (diphtérie) à l'Hôpital Hérold. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 16 octobre 1908, p. 308.
14. BECHIR. — Sérothérapie et vaccinothérapie dans le réveil de la tuberculose pulmonaire. *Hauteville-Lompness Médical*, 18 octobre 1933, p. 9.
15. BEITZK. — Rapport entre l'infection tuberculeuse de l'enfant et la phthisie de l'adulte. *Berlin Klin. Wochen.*, 8 août 1921.
16. BELIN. — Anaphylaxie sérique héréditaire chez le cobaye. *C. R. Soc. de Biologie*, 15 avril, 13 juin 1910, t. 7, p. 471.
17. BELLOCQ (Mme). — Deux cas de réactivation de foyers tuberculeux. *Strasbourg Médical*, 15 octobre 1932, p. 633.
18. BENECH. — A propos des accidents sériques. *Revue Méd. de l'Est*, 1921, p. 404 et 440.

19. BENECH et BRENAS. — Paralyse amyotrophique dissociée du plexus brachial à type sup. consécutive à la sérothérapie antitét. *Revue Méd. de l'Est*, 1^{er} janv. 1922.
20. BERNARD (Léon), DEBRÉ (R.) et PORAK (R.). — Sur le mécanisme et la prévention des accidents de la sérothérapie antituberculeuse. *Presse Médicale*, 1912, p. 809.
21. BERNARD (Léon) et PARAF. — Accidents de la sérothérapie antituberculeuse. *Soc. d'Etud. Scientf. sur la Tuberc.*, avril 1911.
22. BERNARD (Léon). — Sur la présence dans le sang circulant de l'albumine hétérogène après l'ingestion de viande crue. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, sept. 1912, p. 1092.
23. BERNARD (Léon), DEBRÉ et PORAK. — Sur la formation de précipitines après l'injection intrarectale de sérum équin. *Journ. Phys. et de Patholog. générale*, 1912, p. 1092.
24. BERNARD (Léon), DEBRÉ et PARAF. — Sur la présence de l'albumine hétérogène dans le sang circulant après l'injection intrarectale de sérum. *Journ. Physiol. et Pathologie générale*, 1912, p. 1092.
25. BESREDKA. — *Le choc anaphylactique et le principe de désensibilisation*. Masson, éditeur, 1930.
26. BESREDKA et BRONFENBRENNER. — De l'anaphylaxie sérique au cours de la tuberculose. *C. R. Soc. Biologie*, 1911, 8 juillet, p. 70.
27. BEZANÇON, BRAUN et Mlle FREY-ROGU. — Tuberculoses pulmonaires ignorées décelées par l'examen systématique. *Soc. d'Et. scient. de l'OEuvre de la Tuberc.*, 14 déc. 1929. *Revue de la Tuberc.*, 1930.
28. BEZARD. — De la sérumthérapie dans la diphtérie. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 17 mai 1895, p. 414.

29. BLACHE (R.). — De l'emploi des injections de sérum artificiel chez les enfants tuberculeux au point de vue clinique et thérapeutique. *IV^e Congrès pour l'étude de la tuberc.*, 1898.
30. BLECHMANN. — La vaccination antityphoïdique. *Vie Médicale*, 25 février 1932.
31. — Nouveaux cas d'orchite aiguë d'accident sérique. *Soc. Pédiatrie*, 21 déc. 1920.
32. BLECHMANN et Mlle LECOCQ. — Maladie stérique à forme typhoïde. *Bull. et Mémoire de la Soc. de Médecine de Paris*, séance du 15 juin 1932.
33. BLECHMANN et STIASSIE. — Diphtérie grave. Orchi-épididymite au cours d'accidents sériques. *Soc. Pédiatrie*, 21 déc. 1920.
34. BLECHMANN et BOHN. — Vomissements et accidents sériques. *Bull. et Mémoires de la Soc. de Médecine de Paris*, 8 avril 1932.
35. BORREL, BOEZ et DE COULON. — Exaltation de virulence de bacilles tuberculeux atténués. *Soc. Biologie*, nov. 1923, p. 1109.
36. BLUM (P.) et POLLET (L.). — Acquisitions récentes sur la maladie du sérum. *Bulletin Médical*, 8-11 octobre 1922, n° 42.
37. BOUDIN (P.). — Vaccination antitétanique et injection préventive de sérum. *Le Concours Médical*, 20 sept. 1931, p. 2911.
38. BOURGES (Henry). — Granulie à la suite d'une vaccination antityphoïdique. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, février 1921.
39. BRICAIRE. — Le réveil de la tuberculose par la grippe. *Thèse*, Paris, 1919.
40. CARON (Jules). — Les injections préventives du sérum antidiphtérique. *Thèse*, Paris, 1912.
41. CARRIEU. — Un cas d'orchite sérique. *Archives Mal. Enfants*, avril 1922.

42. CERRALDA. — Cité par Léon Bernard, Debré et Porak :
Sur le mécanisme et la prévention des accidents de
la sérothérapie antituberc. *Presse Médicale*, 1912,
p. 809.
43. CHARBONNEAU. — Quelques manifestations de l'anaphy-
laxie au sérum de cheval. *Union Médicale du Ca-
nada*, mars 1934, p. LXIII, n° 3.
44. CHÈNE. — La sérothérapie dans la vie médicale. *Vie Mé-
dicale*, Paris, 1921.
45. CLÉMENT. — La maladie sérique. *Progrès Médical*, 28
nov. 1925, n° 48.
46. CLOVIS et MILLS (J.-E.). — Effects of typhoïd fever and
typhoïd vaccine on pulmonary tuberculosis. *Journ.
Am. Med. Association*, 1920, n° 74, p. 297.
47. COESAR. — Les accidents du sérum antidiphtérique.
Thèse, Paris, 1903.
48. COLDEFY. — Les accidents du sérum antidiphtérique.
Thèse, Paris, 1903.
49. CONCETTI. — Sur la question de la sérothérapie (discus-
sion). *Congrès médical international de Moscou*,
1897, t. III, section II, p. 281.
- 50 *Concours Médical*. — Dans quel cas, un médecin est-il
tenu de faire une injection de sérum antitétanique?
Numéro du 22 février 1931, p. 624.
51. CORDEY. — Etude de l'étiologie de la tuberculose dans
la seconde enfance. *Thèse*, Paris, 1925.
52. CORDIER, MORÉNAS et DELORE. — Insuffisance surrénale
grave paraissant consécutive à une injection de
sérum antitétanique. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 24 mars
1925.
53. CORNIGLION. — Contribution à l'étude des accidents post-
sérothérapiques. *Journ. de Médec. et de Chirurgie
pratique*, Paris, 1914.
54. COURMONT (P.). — Les accidents sériques. In *Traité de
Médecine Roger Vidal et Teissier*, t. VII, 1921.

55. — Sur la toxicité des exsudats pathologiques des séreuses. *Archives de Pharmaco-Dynamie*, 1900, vol. VIII, fasc. III et IV. *VII^e Congrès contre la tuberculose*, 1912.
56. — Accidents anaphylactiques du sérum dans le rhumatisme tuberculeux, *XIII^e Congrès de Médecine*, Paris, 1912. *Presse Médicale*, 1912, p. 891.
57. — Elévation de la résistance de l'organisme humain contre la tuberculose (immunité et anaphylaxie). *Revue de la Tuberculose*, 1912.
58. — Les accidents séro-anaphylactiques et les formes de la tuberculose. *Presse Médicale*, 18 janvier 1913, n^o 6.
59. COURMONT (P.) et DURAND. — Les progrès de la sérothérapie. *Monde Médical*, 1923.
60. COURMONT, GARDÈRE (H.) et LEVAN-NGON. — Les évolutions tuberculeuses consécutives aux injections de sérum. *Journ. de Médecine de Lyon*, 20 octobre 1934, p. 679.
61. COURMONT, GARDÈRE et Mlle DELAYE. — *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, déc. 1934.
62. CUILLET. — Allergie et accidents chimiothérapiques. *Thèse*, Lyon, 1931.
63. DEBRÉ (R.). — *La vaccination contre la diphtérie*. Masson et Cie, éditeurs, 1932.
64. DELGOVE (Robert). — Les arthropathies sériques. *Thèse*, Paris, 1922.
65. DEROUET. — Traitement de la pleurésie séro-fibrineuse par le sérum de Roux. *Thèse*, Paris, 1909.
66. DUBOIS (Fernand). — Des injections préventives de sérum antidiphtérique. *Thèse*, Paris, 1902-1903.
67. DUBOSC. — Les accidents de la sérothérapie antiméningococcique. *Thèse*, Paris, 1912.
68. DUFOURT (A.). — De la colloïdoclasothérapie. Utilisation et mode d'action des chocs dans les infections. *Journ. de Médec. Lyon*, 20 janvier 1921.

69. DUTREY. — Viande crue de cheval et anaphylaxie. *Thèse*, Lyon, 1922.
70. DUVAL-ARNOULD. — Orchite sérique. *Soc. de Pédiâtrie*, 1924.
71. ETIENNE et BENECH. — Névrite de la jambe droite après sérothérapie antitétanique. *Soc. Méd. de Nancy*, 25 févr. 1920. *Revue Méd. de l'Est*, 1^{er} avril 1920.
72. FAURE et DEROUET. — Cités par Léon Bernard : Sur le mécanisme et la prévention des accidents de la sérothérapie antituberculeuse. *Presse Médicale*, 1912.
73. FERRARI. — Accidents da sero therapia. *An. Ac. Méd. de Rio-de-Janeiro*, 1915.
74. FOURMESTRAUX (J. DE). — L'injection du sérum antitétanique doit-elle être pratiquée chez tous les blessés ? *Archives médico-chirurgicales de Province*, 1931, p. 128, 208, 241. *Concours Médical*, 24 mai 1931.
75. FRANCONI. — La malattia da siero. *Lo Sperimentale*, 1904.
76. GALLIARD. — Tétanos durant 36 jours guéri par des doses massives de sérum antitétanique et de chloral. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 oct. 1903, p. 1075.
77. GARIN, IMBERT et ROUSSEL. — Accidents sériques après ingestion de sérum normal de cheval. *Lyon Médical*, 30 mai 1926.
78. GATÉ, THIERS et CUILLERET. — Accidents chimiothérapiques par hypersensibilité. *Librairie scientifique Camugli*, Lyon, 1934.
79. G. F. — L'injection préventive du sérum antitétanique. *Le Concours Médical*, 6 déc. 1931, p. 3703.
80. GHON et KUDLICH. — Sur la réinfection de la tuberculose humaine. *Zeitsch. für Tuberk.*, 1924.
81. GILLARD. — Le pronostic des réactions sériques dans la sérothérapie antidiphtérique. *Thèse*, Paris, 1919.

82. GILLETTE (H.-F.), Cuba-New-York. — Untoward results from diphteria antitoxin with special reference to its relation to asthma. *Therapeutic Gazette*, 15 mars 1909, p. 159. *Presse Médicale*, 19 mai 1909, p. 360, n° 40.
83. GIRAUD (Robert. — Contribution à l'étude de la colloïdo-clasothérapie au point de vue clinique et expérimental. *Thèse*, Lyon, 1922.
84. GIRAUD (Albert). — *Précis de Phtisiologie*. G. Doin et Cie, éditeurs, Paris, 1933.
85. GODLEWSKI. — Enquête sur le tétanos et la sérothérapie antitétanique. *La Médecine Générale Française*, avril 1933. —
86. GOODALE. — A case of orchitis and abdominal pain occurring as a complication of serum sickness. *British Journ. of Children diseases*, vol. XXII, n°s 253-255, janv.-mars 1925.
87. GOUJARD. — Les paralysies amyotrophiques dissociées du plexus brachial consécutives à la sérothérapie antitétanique. *Thèse*, Paris, 1920.
88. GOUJON. — La sérothérapie antitétanique curative. *Thèse*, Lyon, 1926-1927.
89. GUINARD. — Les accidents de la sérothérapie antituberculeuse. *Soc. d'Et. scien. sur la tuberc.*, mars 1909.
90. — Quelques considérations générales sur l'emploi de la tuberculine et des sérums dans la thérapeutique de la tuberculose. *IX^e Congrès français de Médecine*, Paris, octobre 1907. *Revue de la Tuberc.*, t. IV, 2^e série, déc. 1907, p. 449.
91. GUINON, LAMY et Mlle ODIER. — Orchi-épididymite sérieuse après la sérothérapie antiméningococcique. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14 mars 1924.
92. HAUSHALTER. — De l'application des sérums au traitement de la diphtérie et du tétanos. *III^e Congrès français de Médecine*, Nancy, 1896, p. 155, t. I.

93. HAWK (H.-J.) et LAWSON (W.-E.). — The influence of mallpox and vaccination on pulmonary tuberculosis. *The American Review of Tuberculosis*, tome IV, n° 7, p. 490, sept. 1920.
94. HUBER. — Sérothérapie antidiphtérique et rhumatisme articulaire aigu. *Soc. de Pédiatrie*, nov. et déc. 1933.
95. HUTINEL. — Les effets des injections sous-cutanées chez les enfants tuberculeux. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, mars 1895. *Semaine Médicale*, 1895, p. 117.
96. — Sérothérapie et anaphylaxie dans la méningite cérébro-spinale. *Presse Médicale*, 2 juillet 1910.
97. — Recherches sérothératiques appliquées au diagnostic précoce de la tuberculose (discussion). IV^e *Congrès pour l'étude de la tuberc.*, 1898.
98. HUTINEL et DARRÉ. — Les accidents d'anaphylaxie sérique dans la méningite cérébro-spinale. *Journ. Médical Français*, 15 sept. 1910, p. 384.
99. JAULIN. — Traitement des pleurésies séro-fibrineuses par le sérum antidiphtérique. *Soc. de Médec. du Loiret*, 1906. *Annales médico-chirurgicales du Centre*, 1906.
100. JEANSELME et TIXIER. — Porte de l'entrée de l'infection tétanique mal précisée. Tétanos généralisé de longue durée. Sérum, guérison. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 4 nov. 1904.
101. JOHANNESSEN (Axel), de Christiana. — Action du sérum antidiphtérique et du sérum ordinaire de cheval sur des individus non atteints de diphtérie. *Journ. de Clinique et de Thérapeut. Infantile*, 1896, p. 298. *Deutsche Medizinische Wochenschr.*, n° 51, 1895.
102. — Sur la question de la sérothérapie (discussion). *Congrès international de Médecine de Moscou*, 1897, p. 280.

103. JONESCO et CRACIUM. — Maladie sérique manifestée par une adénopathie généralisée. *Soc. Méd. Hôp. Bucarest*, avril 1924.
104. JOUSSET. — Seize années de sérothérapie antituberculeuse. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 mars 1924, p. 777.
105. — Results of antituberculosis serotherapy. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 6 juin 1924.
106. JOUSSET et BINET. — L'hypotension artérielle au cours de la sérothérapie. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 18 mars 1921.
107. LABRÉ (Marcel), BOULIN, AZERAD et SOULIÉ (P.). — Un cas de névrite radiale post-sérothérapique. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 12 déc. 1930, p. 1840.
108. LANDIS (de Philadelphie). — Les mauvais effets de l'emploi du sérum de Maragliano. *Congrès de Washington*, 1908.
109. LANGERON. — Les phénomènes de choc, revue critique, clinique et expérimentale. *Gazette des Hôp.*, 1926, p. 5 et 37.
110. — Recherches cliniques et expérimentales sur les phénomènes de choc. *Annales de Méd.*, juillet 1926, p. 36-51.
111. LAPLACE. — Séro-prophylaxie préventive de la diphtérie chez l'enfant. *Thèse*, Paris, 1905-1906.
112. LAUMONNIER. — La maladie du sérum. *Monde Médical*, 1^{er} janvier 1923.
113. LÉCOMTE et YACOEL. — Gangrène pulmonaire. Sérothérapie antigangréneuse ; guérison ; adénite sérique généralisée. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14 mars 1924.
114. LEFÈVRE. — Sérothérapie et vaccinothérapie dans le réveil de la tuberculose latente. *Paris Médical*, 1931, p. 129.
115. — Vaccins et sérums ; leur influence dans la tuberculose. *Hauteville-Lompnès Médical*, avril 1931, p. 23.

116. LESNÉ. — La vaccination antityphoïdique des jeunes sujets. *Vie Médicale*, 10 août 1932.
117. LESTOCQUOY. — Les données nouvelles sur la tuberculose des ganglions bronchiques. L'adénopathie trachéo-bronchique. *L'Hôpital*, juillet 1934.
118. LEVENT (R.). — A propos des accidents sériques. *Gazette des Hôpit.*, 25 juillet 1934.
119. LHERMITTE. — Paralysies amyotrophiques dissociées du plexus brachial à type sup. consécutives à la sérothér. antitét. *Paris Médical*, 8 mars 1924.
120. LOUIS (J.), et COMBE (E.). — La pratique de la vaccination antityphique. *XIII^e Congrès français de Médecine*, 1912, p. 219.
121. MARCHAL. — Polynévrite post-sérique. *Arch. Méd. Belges*, déc. 1921, mai 1923.
122. MARTIN (Louis). — Des causes qui influent sur le pronostic de la diphtérie. *Bulletin Médical*, 1912, t. I, p. 182.
123. — Rapport sur les réinjections sériques. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 nov. 1915.
124. — Les accidents aigus de la sérothérapie antituberculeuse (discussion). *Soc. d'Et. scient. sur la tuberc.*, mars 1909. *Traité de Thérapeutique*, Gilbert et Carnot (Chapitre Diphtérie).
125. MARTIN et DARRÉ. — Le traitement de la diphtérie par le sérum antidiphtérique. *Le Journ. Méd. Français*, t. IX, n° 1, janvier 1920.
126. MAUGLAIRE (P.). — Dans quel cas faut-il faire une injection préventive de sérum antitét. ? *Monde Médical*, avril 1934.
127. MAX MATTHES. — Ueber die Wirkung einiger subcutaneinverleter Albumosen auf den thierischen, unsonderheit auf den Tuberculos inficirten organismus. *Deut. Arch. f. Klin. Med.*, 1894, 20 déc., vol. LIV, fasc. I, p. 39.
128. MILIAN. — *Le Biotropisme*, Paris, Baillière, 1929.

129. — Cité par Robert GIRAUD dans sa thèse. Voir Giraud (R.).
130. MILKOVITCH (Georges). — Considérations sur la cause du choc anaphylactique. *Soc. Biologie*, 2 octobre 1926, p. 1040.
131. MORICHAU-BEAUCHANT. — Paralysies post-sérothérapiques. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 octobre 1923.
132. MOURIQUAND et DECHAUME. — Adénite sérique. *Lyon Médical*, 10 nov. 1823.
133. MOURIQUAND, DECHAUME et RAVAUULT. — Amyotrophie scapulaire douloureuse consécutive à la sérothérapie antidiphthérique. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 10 avril,
134. NATTAN-LARRIER, LÉPINE et RICHARD. — Transmission héréditaire de l'anaphylaxie. *Soc. Biologie*, 20 oct. 1928, t. 99, p. 1224.
135. NATTAN-LARRIER et RICHARD. — Anaphylaxie sérique héréditaire. *Soc. Biologie*, 1929, t. 100, p. 332.
136. NETTER. — Sur les accidents consécutifs aux réinjections de sérum et les injections préventives de sérum antidiphthérique. *Bull. Acad. de Médecine*, 25 avril 1916.
137. NOBÉCOURT. — Rougeole et tuberculose. *Progrès Médical*, 1929, n° 10, 9 mars.
138. NORBERT SCHLIESSER. — Les accidents atypiques de la maladie du sérum. *Librairie Le François*, 1934.
139. NOVÉ-JOSSERAND (Léon), THÉVENON et ARIC. — De quelques vaccinations antityphoïdiques et antidiphthériques pratiquées chez des enfants tuberculeux. *Journ. de Médéc. de Lyon*, 5 janvier 1930, n° 240, p. 1.
140. PAGNIEZ. — L'anaphylaxie. In *Traité de Médecine de Roger-Widal-Tessier*, t. VII, 1921.
141. PASTEUR-VALLÉRY-RADOT. — Adénites post-sériques. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 déc. 1916, 21 mars 1924.

142. PÉHU et DURAND. — Nosographie de la séro-anaphylaxie humaine. *Annales de Médecine*, n° 4, février 1920.
143. PÉHU. — La séroanaphylaxie humaine. *Journ. Médéc. Lyon*, 1920, p. 105.
144. PÉHU et DUFOURT. — *Tuberculose médicale de l'enfance*. G. Doin et Cie, éditeurs, 1927.
145. PETIT (René). — Le sérum de Roux. Effets physiologiques et cliniques. *Thèse*, Paris, 1895-1896.
146. PHÉLINE. — Essai sur accidents de la sérothérapie antidiphthérique chez l'enfant. *Thèse*, Montpellier, 1908-1909.
147. PIROD. — Orchiépididymite sérique. *Archives de Médecine Militaire*, 1925, p. 380.
148. POIX. — Recherches critiques et expérimentales sur le sérum antidiphthérique. *Thèse*, Paris, 1896.
149. POLLET. — Les polynévrites post-sérothérapiques. *Gazette des Hôpit.*, 26 avril, 1^{er} et 13 mai 1924.
150. RAMOND (Louis). — Les accidents sériques. *Conférence de clinique médicale pratique*, III^e série, 1924, Vigot, éditeur.
151. RENON (L.). — *Le traitement scientifique pratique de la tuberculose pulmonaire* (Chapitre : Le traitement biologique spécifique par les sérums), p. 79. Paris, Masson, éditeur, 1911.
152. RICHT. — *L'Anaphylaxie*, 4^e édition. Alcan, Paris, 1923.
153. RULLIET et BARTHEZ. — *Maladie des enfants*. Baillière, éditeur, Paris, 1853, p. 301.
154. RIMBAUD. — Paralysies post-sérothérapiques antitétan. *Soc. des Scien. Méd. de Montpellier et du Languedoc*, 27 février 1925.
155. ROCCA. — Les accidents sérothérapiques anormaux. *Thèse*, Lyon, 1921-22.
156. ROGER. — *Les maladies infectieuses*. Masson, éditeur, 1902.

157. — Application des sérums sanguins au traitement des maladies. *III^e Congrès français de Médecine interne*, Nancy, 1896, III^e session, p. 111 ; *Presse Médicale*, 1896, p. 374.
158. ROUX. — Sur la sérumthérapie de la diphtérie. *Congrès international d'Hygiène et de Démographie*, Budapest, 1894, t. II, p. 188.
159. SABRAZES. — Réactions sériques de la plèvre. *Gaz. hebdomadaire des Scienc. méd. de Bordeaux*, 14 sept. 1924.
160. SAINTON, DESCOUTS et LECLERC. — Parésie dissociée des membres supér. consécutive à la séroth. antitétan. Contractions fibrillaires. Importance des réactions électriques pour le diagnostic des syndromes frustes. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 5 déc. 1924.
161. SALOMON et PARIS. — Activation d'un cas de tuberculose pulmonaire par des injections de sérum antidiphtérique. *XI^e Congrès de Médecine*, Paris, 1910, p. 313, t. 2.
162. SCHENK. — Hérité de l'anaphylaxie. *Münch. Med. Woch.*, novembre 1910.
163. SCHREIBER. — La vaccination antityphoïdique chez les jeunes sujets. *Vie Médicale*, 25 févr. 1932.
164. SEVESTRE. — Les effets des injections sous-cutanées chez l'enfant (discussion). *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 mars 1895, p. 239.
165. — Notes sur quelques injections de sérum de cheval non immunisé. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, mars 1895.
166. — Le traitement de la diphtérie par le sérum antidiphtérique à l'hôpital des enfants malades à Paris. *Congrès international médical de Moscou*, 1897, t. III, section VI, p. 228.

167. SEVESTRE et MARTIN. — *Les maladies de l'enfance*, de Grancher-Comby et Marfan. Art. : Diphtérie.
168. SEVESTRE et MESLAY. — Note sur 179 enfants entrés au service d'isolement de la diphtérie à l'hôpital Trousseau, du 1^{er} au 25 déc. 1894. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1^{er} mars 1895, p. 191.
169. SICARD et CANTALOUBE. — Paralysies post-sérothérapiques. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 17 oct. 1924.
171. SIROT. — Diagnostic précoce de la tuberculose viscérale chez l'homme par des injections de sérum artificiel. *Soc. des Scienc. méd. de la Côte-d'Or*, nov. 1897. *Semaine Médicale*, 1897. *Gazette des Hôpitaux*, 1897.
172. — Recherches sérothérapiques appliquées au diagnostic précoce de la tuberculose. *IV^e Congrès pour l'étude de la tuberc.*, 1898.
173. — Réflexions sur un jugement condamnant un confrère à 75.000 francs de dommages et intérêts. *La Bourgogne Médicale*, juillet 1931.
174. SOUQUES et TERRIS. — Accidents sériques. Névrites. *Revue de Neurologie*, mai 1924. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, juin 1924 et 5 déc. 1924.
175. TERRE. — Recherches sérothérapiques appliquées au diagnostic précoce de la tuberculose. *IV^e Congrès pour l'étude de la tuberculose*, 1898.
176. THAON. — Contribution à l'étude des états anaphylactiques en clinique. Les accidents sérothérapiques chez l'adulte. *XIII^e Congrès de Médecine*, 1912. *Presse Médicale*, 1912.
177. THOMAS (André). — Les névrites post-sérothérapiques. Polynévrite ou névrite localisée. *Presse Médicale*, 18 févr. 1925, n° 14.
178. TRAVAIL. — Les accidents sériques. *Journal des Praticiens*, 1925.

179. TZANCK. — Intoxication et intolérance ; de l'intolérance à l'anaphylaxie ; intolérance et biotropisme ; immunisation et mécanisme de l'immunité. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1930, p. 149, 228, 508, 561, tome I.
180. VARIOT. — Quelques réflexions sur l'hyperthermie consécutive aux injections de sérum antidiphtérique. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 29 mars 1895, p. 276.
181. — Sur l'association de la diphtérie et la tuberculose. *Journ. de Clinique et de Thérapeutique infantile*, 1895, p. 43 et 564.
182. *Vie Médicale*. — Enquête sur la vaccination antityphoïdique chez les jeunes sujets, 10 août 1932.
183. WEILL (Alfred). — De la valeur préventive du sérum antidiphtérique. *Thèse*, Paris, 1897-1898.
184. WEILL (Mme). — La tuberculose et la grippe. *Thèse*, Paris, 1918-19.
185. WEILL-HALLE et LÉVY (Pierre-Paul). — Accidents sériques accompagnés de troubles cardiaques après une diphtérie bénigne. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 25 févr. 1921.
186. WEISSENBACH et DREYFUS. — *Les accidents sériques*. Doin, éditeur, 1927.
187. — Pathogénie des accidents sériques. *L'Hôpital*, janvier 1927.
188. VIDAL, ABRAMI et BRISSAUD. — Considérations générales sur la protéinothérapie et le traitement par le choc colloïdoclasique. *Presse Médicale*, 5 mars 1921.
-

Table des Matières

Introduction	13
I. — Généralités. — Historique	21
I. — LES ACCIDENTS SÉRIQUES EN GÉNÉRAL	23
a) Les réactions générales précoces.	
b) Les réactions générales tardives.	
c) Les réactions locales.	
d) Les réactions focales.	
II. — LES ACCIDENTS SÉRIQUES CHEZ LES TUBERCULEUX	26
a) Leur fréquence et leur gravité.	
b) Les troubles qu'ils déterminent.	
II. — Observations	35
III. — Etude des faits cliniques	55
I. — TABLEAU DES ACCIDENTS SÉRIQUES	55
a) Manifestations cutanées.	
b) Température.	
c) Date d'apparition des accidents et leur durée.	
II. — LES ÉVOLUTIONS TUBERCULEUSES APRÈS LA SÉROTHÉRAPIE. — Tuberculoses sériques	58
a) Etat des malades avant les injections sériques.	

- b) Evolutions des tuberculoses constatées après la sérothérapie.
- c) Tableau clinique des poussées évolutives consécutives aux injections de sérum.
- d) L'aggravation de la tuberculose se produit-elle fatalement après les injections sériques ? (*Obs. inédite.*)
- e) Le sérum absorbé par voie rectale a-t-il une action nocive chez les tuberculeux ?
- f) Le sérum de cheval, pris par voie buccale, est-il sans danger pour les tuberculeux ? (*Obs. personnelle.*)

IV. — Étiologie	75
I. — FRÉQUENCE DES ACCIDENTS	75
II. — RÔLE ET IMPORTANCE DES DIVERS FACTEURS ÉTIOLOGIQUES	75
a) Le sujet injecté : <i>Les injections sériques ne peuvent pas transformer la tuberculose infection en tuberculose maladie.</i>	
b) Le sérum : 1° Nature; 2° Dose ; 3° Voies d'introduction.	
V. — Étude expérimentale	81
1 ^{re} <i>expérience.</i> — Le cobaye a été inoculé avec du sérum mélangé aux bacilles	82
2 ^e <i>expérience.</i> — Le sérum a été injecté à une patte et les bacilles à l'autre patte.....	84

VI. — Pathogénie de la poussée évolutive post-séro- thérapique	87
1° Mode d'action du sérum sur l'organisme tuberculeux (homme ou cobaye)	88
2° Mode d'action du sérum, injecté en même temps que les bacilles à l'organisme sain (cobaye)	90
VII. — Conclusions	93
VIII. — Bibliographie	97
